# DIE INNERE SEKRETION ALS BIOLOGISCHER FAKTOR BEI DER ENTWICKLUNG DES SKELETTS UND SPEZIELL DER ZÄHNE DER SÄUGETIERE

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

BEI DER

PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT

DER

KÖNIGL. PREUSS. VEREIN. FRIEDRICHS-UNIVERSITÄT
HALLE-WITTENBERG

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

VORGELEGT VON

DR. MED. **P. KRANZ** IN HAMBURG
Z. Z. IM FELDE

HALLE 1913

GEDRUCKT MIT GENEHMIGUNG DER PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT
DER KÖNIGLICH PREUSSISCHEN
VEREINIGTEN FRIEDRICHS-UNIVERSITÄT HALLE-WITTENBERG

REFERENT: GEH. REG.-RAT PROF. Dr. Dr. **DISSELHORST**

Sonderabdruck
aus der
**Deutschen Monatsschrift für Zahnheilkunde.**
34. Jahrgang. 1916. Heft 11 u. 12.
Verlagsbuchhandlung von Julius Springer in Berlin.

Meinem Freunde

Otto Küstner

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544727_0087

Erdheim hat in seiner Arbeit über parathyreoprive Tetanie auf die Schmelzveränderungen an den Zähnen der Nagetiere hingewiesen, und er hat in dieser und in späteren derartigen Arbeiten und nebst ihm besonders Fleischmann, versucht, die Epithelkörperchen als die alleinigen Faktoren hinzustellen, die bei der Entstehung der sog. Schmelzhypoplasien mitsprächen. Meine Studien bezüglich Wesen und Ursachen des Kretinismus und meine Beobachtungen an Kretinen auf meinen Studienreisen in Obersteiermark und in der Schweiz, spez. im Aargau, überzeugten mich, daß eine gestörte Epithelkörperchenfunktion keinesfalls das einzige morphologische Moment bei der Bildung der Zahnanomalien sein könne, daß zum mindesten auch die für die kretinistischen Knochen- und Zahnanomalien in Betracht kommende irreguläre Schilddrüsenfunktion als mitverantwortlich anzusprechen sei.

Auf Veranlassung von Prof. Gürber, Marburg, habe ich diesbezügliche Experimente an Kaninchen und Schweinen vorgenommen und meine Resultate bereits 1912 teilweise veröffentlicht. Als zu ungefähr gleicher Zeit Ascoli und Legnani, sowie Aschner über Beziehungen zwischen Hypophyse und speziell Knochen- und auch Zahnentwicklung berichteten, entschloß ich mich, den gesamten Apparat der inneren Drüsen hinsichtlich seiner Beteiligung am Bau und an der Entwicklung der Knochen und speziell der Kiefer und Zähne der Säugetiere zu untersuchen.

Bevor ich auf die einzelnen Drüsen und deren Beziehungen zum Bau und zur Entwicklung des Skeletts und speziell der Zähne

---

[1]) Die Arbeit wurde im November 1913 als Dissertation angenommen; da meiner Einberufung wegen das Rigorosum aufgehoben werden mußte, kann jetzt erst Drucklegung erfolgen.

näher eingehe, füge ich einige allgemeine Bemerkungen über die „Innere Sekretion“ ein.

Als Begründer der Lehre von der „Inneren Sekretion“ ist wohl Brown-Séquard anzusprechen, der im Jahre 1889 über seine Versuche mit Hodensaftinjektionen und deren Wirkung berichtete. Seine Beobachtungen waren so bedeutend und seine darauf begründete neue Heilmethode so vielversprechend, daß sich die Vertreter aller medizinischen und naturwissenschaftlichen Disziplinen mit wahrem Feuereifer an die genauere Erforschung der „Inneren Drüsen“ und ihrer Funktionen machten. Obwohl sich dieser Arbeit ungemeine Schwierigkeiten entgegenstellten, ist es im Verlauf von kaum 20 Jahren trotzdem gelungen, durch zahllose Experimente den komplizierten Drüsenapparat wenigstens teilweise zu ergründen.

Was versteht man unter „Innerer Sekretion“?

Innere Sekretion ist eine erst in neuerer Zeit von den Franzosen eingeführte Bezeichnung für die Abgabe von in den einzelnen Organen produzierten Substanzen an das Blut, das seinerseits die sog. „inneren“ Sekrete an den von der Produktionsstelle entfernt liegenden Bestimmungsort führt (Blutdrüsen). Ihr steht die „äußere“ Sekretion entgegen, bei der die Sekretionsprodukte direkt durch einen Ausführungsgang an den Bestimmungsort gelangen.

Im Laufe der letzten Jahre wurden die Begriffe noch mehr und mehr präzisiert, und wir verstehen heute unter Drüsen mit innerer Sekretion nur jene, deren Produkte auch bestimmten chemischen Bedingungen entsprechen, die wir, da sie entfernte Organe zur Tätigkeit anregen, als „Hormone“ bezeichnen. Die Ausfallserscheinungen, die in einer Funktionsverminderung dieser Organe ihre Ursache haben, müssen durch Drüsenfütterung, durch Einspritzung von Drüsenextrakt, durch Implantation von Drüsen behoben werden können. Die Organe, die nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft diesen Bedingungen entsprechen, sind: 1. Glandula thyreoidea, 2. Glandula parathyreoidea, 3. Thymus, 4. Ovarium und Testis, 5. Pankreas, 6. Glandulae suprarenales, 7. Hypophysis cerebri, 9. Epiphysis.

Die Existenz der meisten dieser Organe war schon den alten Naturforschern und Ärzten bekannt; aber über die Funktionen werden wir erst in der allerneuesten Zeit einigermaßen orientiert. Wir finden z. B. in Herrmanns Handbuch der Physiologie 1881 in v. Wittichs Vorstellungen von den Resorptionswegen und den Lymphorganen die Funktionen der oben angeführten inneren Sekretionsdrüsen „völlig rätselhaft“ bezeichnet und ihnen kaum eine halbe Seite gewidmet. Erst mit dem stetigen Fortschreiten der Technik

gelang es allmählich, experimentell etwas Klarheit in die sehr verwickelten Verhältnisse der einzelnen Blutdrüsen zu schaffen; zwar kennen wir noch nicht die Art und Weise der Arbeit aller; aber wir können uns immerhin schon auf Grund mehrerer feststehender Tatsachen eine Vorstellung von der Bedeutung der Blutdrüsen machen und kennen die Aufgaben einzelner bereits sehr genau.

Die Erforschung der Funktionen der inneren Sekretionsdrüsen ist eine recht schwierige, da bei ihnen das Prinzip der Arbeitsteilung, das ja im Organismus überhaupt an erster Stelle steht, ganz besonders zum Ausdruck kommt, und es sind eventuelle Ausfallserscheinungen innersekretorischer Funktionen schwerer zu analysieren, da zwischen den einzelnen Drüsen wieder Wechselbeziehungen statthaben, derart, daß sie vikariierend oder antagonistisch aufeinander eingestellt sind.

Die Funktion dieses ganzen „inneren“ Drüsenapparates spielt eine bedeutende Rolle im zeitlich beschränkten Wachstum des Organismus, sowie besonders auch für die während der Lebensdauer ununterbrochen stattfindenden Stoffwechselvorgänge. Es folgt daraus, daß wir es sowohl mit Drüsen von lebenslänglicher Funktionsdauer zu tun haben müssen, sowie mit solchen, die später oder früher sistieren oder involvieren. Und die Ergebnisse der unermüdlichen Experimentatoren haben diese Annahme bestätigt. Während z. B. Pankreas und Nebennieren sich normalerweise zeitlebens in den Dienst des Organismus stellen, sistiert die Thymusdrüse schon sehr früh, und entfalten die Keimdrüsen ihre volle Wirksamkeit erst nach der Involution der Thymusdrüse und angeregt durch diese.

Nach dieser kurzen allgemeinen Übersicht über die biologische Bedeutung der innersekretorischen Drüsen will ich im einzelnen ihren Einfluß auf das Skelett, die Kieferbildung und Dentition analysieren. Ich will an Hand der Literatur, sowie auf Grund eigener experimenteller Erfahrungen festzustellen versuchen, daß die Entwicklung der Knochen im allgemeinen und speziell der Kiefer und der Zähne wenigstens teilweise mit der inneren Sekretion zusammenhängt, resp. daß Anomalien der Knochen und Zähne sehr oft in einer angeborenen Schwäche der inneren Sekretion eine Ursache haben. Es kommen hier in erster Linie angeborene Anomalien der inneren Sekretionsdrüsen in Betracht oder Erkrankungen und Verletzungen dieser Organe in allerfrühester Jugend, aber es gibt auch Drüsen, die sekundäre Folgen zeitigen. Die Befunde bei den einzelnen Tierexperimenten habe ich tunlichst mikroskopisch und chemisch zu analysieren versucht und werde über die Ergebnisse berichten.

Über die funktionelle Bedeutung der Schilddrüse geben uns am deutlichsten die der Exstirpation der Drüse folgenden Ausfallserscheinungen Aufschluß. Es ist da ein Unterschied zu machen zwischen jugendlich operierten und ausgewachsenen Tieren. Wenn auch (nach Bayon) feststeht, daß die Folgeerscheinungen in erster Linie Stoffwechselstörungen sind, so haben wir bei den jungen Tieren auch noch bedeutende Entwicklungshemmungen zu verzeichnen.

Auf Kochers und dann Reverdins Bericht über Fälle von auftretender Cachexia strumipriva nach Kropf- und Schilddrüsenexstirpation nahm Horsley Totalexstirpation der Schilddrüse an Affen vor. Gley, Hofmeiser, Christiani, Trouxeau und andere Forscher beschäftigten sich nun rege mit ähnlichen Experimenten. Hofmeister fand z. B., daß nach Verlust der Schilddrüse der wachsende Knochen in seiner Entwicklung erheblich zurückbleibt, daß namentlich das Längenwachstum der Knochen in hohem Grade gehemmt ist, und daß die Ossifikation der Epiphysenknorpel und Synchondrosen verzögert wird, und zwar ist die Hemmung des Knochenwachstums nach ihm bedingt durch eine spezifische Degeneration, bestehend in Herabsetzung der normalen Zellenwucherung, Quellung und Zerklüftung der Gewebssubstanz, verbunden mit blasiger Auftreibung der Knorpelhöhlen (bei ganz jungen Tieren) und Schrumpfung, ja sogar teilweisem Untergang der Zellen (Chondrodystrophia thyreopriva). Als letztes Zeichen der verzögerten Ossifikation ist (nach Langhans) noch ein zu langes Bestehenbleiben der Knochenplatte an Stelle des Epiphysenknorpels zu konstatieren. Auf Grund dieser Resultate stellten Steinlin und Hanau Versuche über Knochenbruchheilung bei thyreoidektomierten Tieren, speziell Kaninchen, an, die Bayon noch erweiterte und ergänzte. Bayon schreibt:

Aus meinen Versuchen und deren Resultaten geht hervor:

1. Daß die Thyreoidektomie eine ganz erhebliche Verlangsamung der Frakturheilung beim Kaninchen bedingt.

2. Daß die Verlangsamung sofort nach Ausschaltung der Schilddrüse auftritt, lange bevor das Vollbild der Kachexie sich entwickelt hat.

3. Daß die Fütterung von thyreoidektomierten Kaninchen mit Schilddrüsenpräparaten in der von mir angewandten Dosis und Qualität eine Beschleunigung des Heilungsprozesses gegenüber nicht gefütterten thyreoidektomierten Tieren zeigt, jedoch ohne die Wirkung der Schilddrüse in der Frakturheilung mehr als teilweise ersetzen zu können.

4. Daß die Darreichung von Schilddrüsenpräparaten an normalen Tieren die Frakturheilung deutlich beschleunigt.

5. Daß die komplette Thyreoidektomie (mit Entfernung der Glandula parathyreoidea) nicht ein tödlicher Eingriff beim Kaninchen ist.

v. Eiselsberg beobachtete an seinen operierten Schafen sehr bald Störungen im psychischen Verhalten, was entschieden an die

apathische Idiotie eines Kretins erinnert. Von den thyreoidektomierten Ziegen schreibt er, daß sie einen stark vermehrten Haarwuchs bekamen. Beim Schaf wie bei der Ziege war die Verkümmerung des Hornes gleich intensiv, ebenso eine meteoristische Auftreibung des Unterleibs, Herabsetzung der Körpertemperatur und Entwicklungshemmung der Keimdrüsen.

Biedl berichtet von seinen thyreoidektomierten Hunden, daß sie auffallenderweise keine Störung in der Intelligenz aufwiesen; die Knochen waren bei den operierten Tieren kurz, dick und plump.

Bezüglich des Schädels schreibt er: Die schon in vivo eigenartige Konfiguration des Schädels zeigt sich besonders deutlich am Skelett. Der Schädel ist nicht nur viel kleiner, sondern auch auffallend rund; das Stirnbein ist vorgewölbt, die Nasenwurzel eingezogen. Biedl bestätigt die von mir bereits 1911 in „Schilddrüse und Zähne“ erhobenen Befunde von mangelhaft entwickelten Zähnen bei thyreoidektomierten Tieren (s. Abb. 5 u. 6). Ferner erwähnt er konstante Befunde eines auffällig großen Thymus bis ins zweite und dritte Lebensjahr, deutliche Hypertrophie der Hypophyse und eine auffällige Hypoplasie der Keimdrüsen.

Von sonstigen Veränderungen innersekretorischer Organe nach der Thyreoidektomie haben wir die Veränderungen der Epithelkörperchen. Die von mehreren Seiten behauptete Vergrößerung der Milz stellt keinen typischen Befund dar. Hoskins fand auch Hypertrophie der Nebennieren bei der Nachkommenschaft. Eine ähnliche Nebennierenhypertrophie konnte er auch bei neugeborenen Meerschweinchen durch die Zufuhr von Thyreoidin hervorrufen.

Es decken sich diese experimentellen Befunde mit den klinischen, die als myxödematöse Erscheinungen, allerdings auch wieder in verschiedenen Abarten, diagnostiziert werden und in vielen dem Kretinismus ähneln.

„Einen wesentlichen Fortschritt für die Schilddrüsenphysiologie brachte die erfolgreiche Bekämpfung der Ausfallserscheinungen durch Substitution des Organs.“

Den Gedanken, die durch die operative Entfernung der Schilddrüse gesetzten Störungen mittels einer Transplantation zu beheben, faßte zum ersten Male M. Schiff im Jahre 1884, und es gelang ihm, schilddrüsenlose Hunde durch die Transplantation frischer Schilddrüse in die Peritonealhöhle längere Zeit am Leben zu erhalten. Erst durch die exakten Versuche von v. Eiselsberg (1892) ist der Nachweis geführt worden, daß die implantierte Schilddrüse einheilen und das Auftreten der postoperativen Tetanie verhüten kann. Durch die Versuche von Schiff ermutigt, hat Kocher die

Schilddrüsentransplantation auch am Menschen, allerdings ohne Erfolg, versucht, während Bircher (1890) bei einer Frau mit Cachexia strumipriva durch Schilddrüsenimplantation einen vorübergehenden Erfolg erzielen konnte.

Gegenüber der relativ schwierigen und nicht ganz harmlosen operativen Transplantation bedeutete die Einführung der Substitutionstherapie mittels Zufuhr von Schilddrüsensaft schon methodisch einen großen Fortschritt; sie ist besonders bedeutungsvoll für die nähere Erkenntnis der Funktion des Schilddrüsenapparates.

Nach dem heutigen Stande der Schilddrüsenforschung können wir die bekannten Daten dahin zusammenfassen, daß wir sagen: Die Schilddrüse ist ein sezernierendes Organ, welches das Produkt seiner sekretorischen Tätigkeit in Form eines jodhaltigen Eiweißkörpers in letzter Linie in die Blutbahn abgibt. Diese Substanz wirkt als Hormon, indem sie die Funktionen entfernter Teile modifizierend beeinflußt.

Für die nähere Erkenntnis des Chemismus der Schilddrüse war die Entdeckung Baumanns im Jahre 1895, daß die normale Schilddrüse Jod in organischer Bindung in erheblicher Menge enthält, von besonderer Bedeutung.

Es muß an dieser Stelle noch einer Schilddrüsenerkrankung Erwähnung geschehen, die je nach der Form, in der sie auftritt, zu den benignen oder malignen Schilddrüsenaffektionen gehört. Es ist dies der endemische Kropf, den wir überall da finden, wo wir den Kretinismus antreffen, sehr häufig sogar mit diesen zusammen. Noch sind die Akten über das Kropfproblem nicht geschlossen. Man versteht im allgemeinen unter der Bezeichnung Kropf (Struma) eine über ein gewisses Maß hinausgehende Vergrößerung der Schilddrüse. Für die Ursache des Kropfes gibt es unzählige Theorien, von denen sich die meisten im Laufe der Zeit als unhaltbar erwiesen. Wir reden heute nur noch von exogenen und endogenen Ursachen, und zwar kommen für die ersteren hauptsächlich die Bodenbeschaffenheit und das Wasser, für die letztere Heredität und Disposition in Betracht. Therapeutisch kommt für die Kropfleiden fast lediglich Totalexstirpation in Betracht unter Schonung der Epithelkörperchen und Zurücklassung eines kleinen Schilddrüsenrestes. Die neuesten und führenden Daten in der Kropfforschung sind wohl die von Kocher und ganz zuletzt von Bircher unter „Ätiologie des endemischen Kropfes“ veröffentlichten.

Bircher macht auch die Erdformation und das Wasser für die Entstehung des Kropfes verantwortlich; er hat diese seine Behauptungen auch experimentell an Ratten bewiesen. Nach 6—9 Monaten gelang es ihm, bei Tieren, die in loco mit Wasser von Aarau und Rupperswil getränkt waren, einen makroskopisch sichtbaren Kropf zu erzeugen, und der histologische Befund bestätigte die Kropfdiagnose.

## Kiefer- und Zahnstudien, vorgenommen an thyreoidektomierten Tieren.

Über Zahn- und Kieferentwicklung und Zahnregeneration berichten die Autoren nichts. Bayon erwähnt nur kurz, daß Michel (Würzburg) an den Zähnen seiner thyreoidektomierten Kaninchen nichts Abnormes gefunden habe. Sonst ist der Entwicklung der Kiefer und Zähne bei Kretinen und nach Schilddrüsenexstirpation bis jetzt kaum Interesse entgegengebracht worden.

Auf Veranlassung von Prof. Gürber bin ich diesem Gegenstand näher getreten und habe:

Abb. 1.
Kontrolltier.

Abb. 2.
3 Monate altes thyreoidekt. Tier.

1. den Einfluß der Thyreoidea auf die Kiefer- und Zahnentwicklung bei Kaninchen und Schweinen festzustellen versucht;

2. im Anschluß an die Erfahrungen über Knochenbruchheilung im thyreopriven Zustand die Regeneration frakturierter Zähne beim normalen, beim thyreoidektomierten und bei dem mit Schilddrüsensubstanz gefütterten normalen und thyreoidektomierten Kaninchen verfolgt.

Was die Zahnentwicklung anlangt, konnte ich an den Kaninchen außer dem Wachstumsrückstand gegenüber den Normaltieren und einigen wenigen „geriffelten Zähnen“ nichts Besonderes konstatieren.

Bei den hier abgebildeten Schweinen (Abb. 1 u. 2) ist trotz der offensichtlichen Schädelmißbildung und dem hochgradigen Zurückbleiben in der Größenentwicklung eine Abnormität weder in der Gebißentwicklung noch in der Zahnstellung zu beobachten; allerdings trat hier der Tod vor dem Zahnwechsel ein. Ein anderes Tier, das erst mit drei Monaten operiert wurde, blieb ebenfalls erheblich im Wachstum zurück. Der Schädel dieses Tieres, das sechs Monate alt geschlachtet wurde, zeigt recht schön die bei Kretinen

so häufig beobachteten rachitischen Riffelungen des Schmelzes der Zähne des Ober- und Unterkiefers, von denen an Zähnen eines Normaltieres nichts zu sehen ist. Um die Riffelungen und die einzelnen Größenverhältnisse besser zeigen zu können, lasse ich hier Abbildungen folgen (Abb. 3 u. 4).

Biedl überließ mir liebenswürdigerweise einige Schädelbilder seiner thyreoidektomierten Hunde, die ich hier einfüge (Abb. 5 u. 6). Es handelt sich um mehr als jährige Zwerghunde, von denen der eine drei Monate alt thyreoidektomiert worden war. Wie das ganze Skelett, so zeigt besonders der Schädel des operierten Tieres

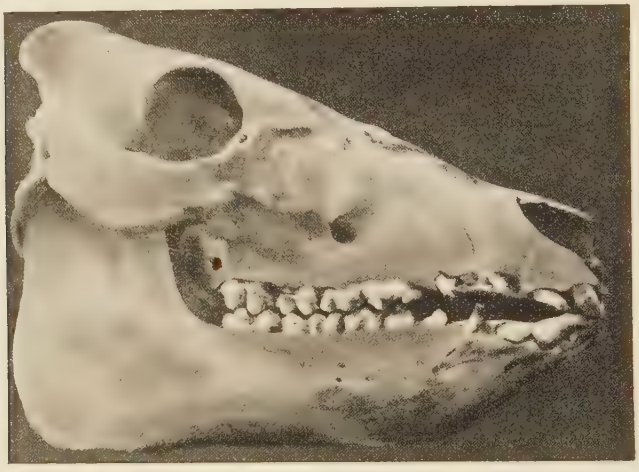


Abb. 3.
Schädel eines im 3. Monat thyreoidektomierten Schweines, das 6 Monate alt geschlachtet wurde; an den Zähnen sind deutlich die „rachitischen" Riffelungen zu sehen.

starke Differenzen von dem des Kontrolltieres, was schon zu Lebzeiten deutlich sichtbar war. Er ist viel kleiner, auffallend rund; das Stirnbein ist vorgewölbt, die Nasenwurzel eingezogen; die Ossifikation ist deutlich verzögert, und die bereits vorhandenen Zähne sind mangelhaft entwickelt.

Ungleich deutlicher gaben die Ergebnisse bei der Regeneration frakturierter Zähne thyreoidektomierter Tiere Zeugnis von bestehenden Beziehungen zwischen Schilddrüse und Zähnen; ebenso bestätigten es die an den operierten Tieren vorgenommenen Fütterungen mit Schilddrüsentabletten, welche die ums Doppelte verzögerte Regeneration wieder zur Norm beschleunigten. Die beifolgenden Kurven veranschaulichen das sehr gut (Abb. 7 u. 8).

Auch die vorgenommenen mikroskopischen Untersuchungen der Zähne thyreoidektomierter gegen Regenerationszähne normaler Tiere ergaben Differenzen im Schmelz und Dentin. Es handelt sich hier um Zahnschliffe. Wenn auch nur geringe, so zeigen doch die folgenden Bilder gewisse Strukturdifferenzen, namentlich hinsichtlich des Schmelzes (Abb. 9 u. 10). Bei den angefertigten Zahnschnitten ließen sich außer der Größendifferenz besondere histologische Abweichungen nicht nachweisen. Hier kommt jedoch auch das Studium des Schmelzes nicht in Betracht, da er durch das Entkalken verloren geht.

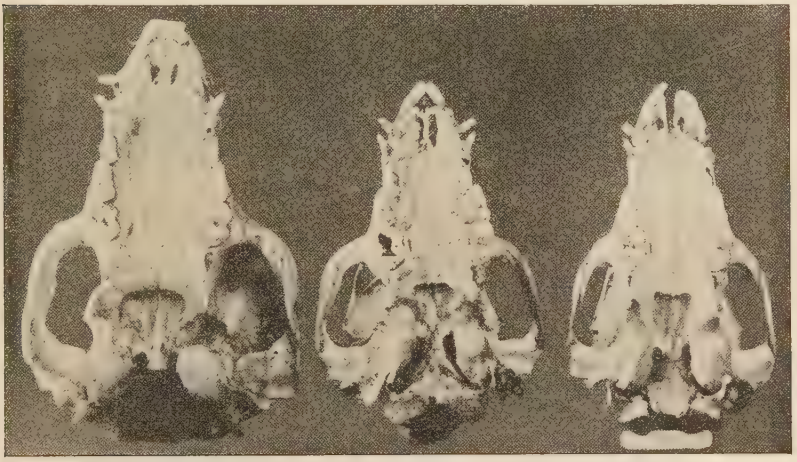


Abb. 4.
6 Wochen altes Normaltier. 3 Monate altes thyreoidektomiertes Tier. 4 Wochen altes Normaltier.

Fassen wir kurz die Beobachtungen zusammen, dann finden wir:

1. Die Zähne der thyreoidektomierten Kaninchen und Schweine zeigen in ihrer Struktur Abweichungen von der Norm (Riffelungen, Brüchigkeit), die in Analogie stehen zu den Befunden in der Zahnstruktur bei Kretinen.

2. Die Zahnregeneration beim Kaninchen wird durch die Thyreoidektomie ganz wesentlich verzögert und durch Schilddrüsenfütterung zur Norm beschleunigt.

3. Die regenerierten Zähne der thyreoidektomierten Tiere sind in der Anlage des Schmelzes und Dentins verschieden von denen der Normaltiere; auch ist der Zahn des operierten Tieres sichtlich kleiner als der des Kontrolltieres.

## Über die Funktionen der Epithelkörperchen.

Die zahlreichen Tierexperimente, die schon Schiff 1857 begann, die Munck, Horsley, v. Eiselsberg u. a. m. fortsetzten, ergaben, daß die Fleischfresser nach Schilddrüsenentfernung sehr schnell an Tetanie sterben, während die Pflanzenfresser an einer protrahierten

Abb. 5.
Normaltier.

Abb. 6.
Gleichalteriges thyreoidektomiertes Tier. Mit 3 Monaten thyreoidektomiert, zeigt das ganze Tier und spez. der Schädel deutliche Wachstumsdifferenzen. Die Ossifikation ist deutlich verzögert. Die 8 vorhandenen Zähne sind mangelhaft entwickelt.

Kachexie zugrunde gehen. 1891 berichtete Kley über Versuche an Kaninchen, die dartaten, daß auch bei ihnen der Tod durch Tetanie eintritt und zwar dann, wenn man zwei unterhalb der Schilddrüse liegende Gebilde mit exstirpiert. Es waren dies die bereits von Sandström 1880 entdeckten und wieder in Vergessenheit geratenen Nebenschilddrüsen, die sog. Epithelkörperchen. Kohn beschrieb 1895 die inneren, der Schilddrüse einliegenden Epithelkörper, und

damit waren die anatomisch nachbarlichen Beziehungen der Schild- und Nebenschilddrüse festgestellt, zugleich auch eine Erklärung für die bei den Fleischfressern auftretende Tetanie gefunden; denn es liegen bei diesen, z. B. beim Hunde, die äußeren Epithelkörper der Schilddrüse so eng an, daß sie meistens bei der Thyreoidektomie

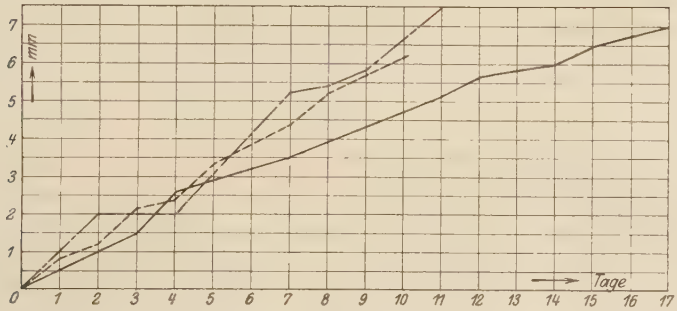



Abb. 7.

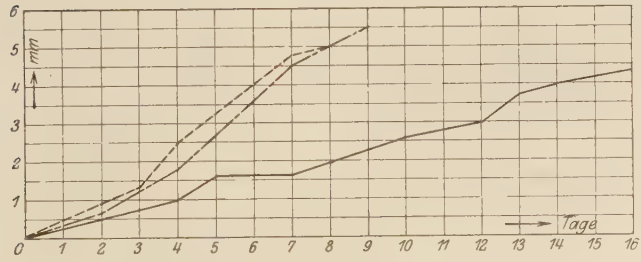



Abb. 8.

——————— thyreoidektomiertes Tier.
– – – – – – Thyreoidin gefüttertes Tier.
— . — . — . — Normaltier.

In den Kurven sind die Wachstumsgrößen als Ordinate, und die Regenerationszeit in Tagen als Abszissen aufgetragen.

mit entfernt wurden, und da ja die inneren Epithelkörper von vornherein mit exstirpiert wurden, mußte Tetanie auftreten. Vassale und Generali haben auf Grund dieser Feststellung experimentell bewiesen, daß der Epithelkörperverlust auch bei Erhaltung der Schilddrüse Tetanie hervorruft. Biedl, Pfeiffer, Mayer, Hagenbach, Iselin, Pineles und Erdheim haben sich um die weitere Forschung der Schilddrüse und besonders der Nebenschilddrüse außerordentliche Verdienste erworben. Biedl war wohl auch der erste, der die vollkommene Unabhängigkeit der Epithelkörper

nachwies und die genetische Verschiedenheit von Tetanie und Kachexie betonte.

Wir unterscheiden jetzt streng zwei voneinander getrennte Ausfallserscheinungen, von denen wir die eine — das Myxödem — auf den Ausfall der Schilddrüse und die andere — die Tetanie — auf den Wegfall der Epithelkörperchen zurückführen.

Betrachten wir nun die Funktionen der Epithelkörperchen, resp. die durch Exstirpation derselben verursachten Ausfallserscheinungen noch genauer, so haben wir außer der vorerwähnten Tetanie noch einige andere Krankheitsbilder zu berücksichtigen, die wohl zum

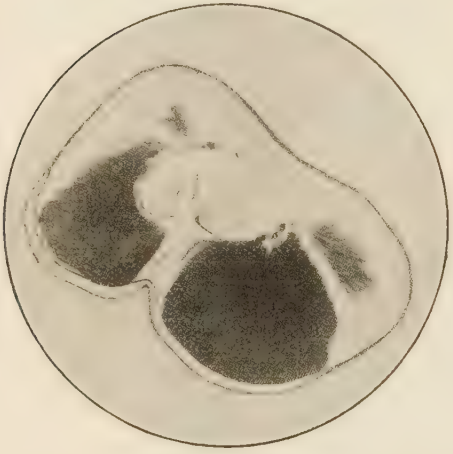


Abb. 9.
Querschliff des normalen Kaninchenzahnes.

Abb. 10.
Regenerierter Zahn eines thyreoidektomierten Kaninchens; er ist sichtlich kleiner; besonders auffallend ist die schmale Schmelzschicht gegenüber dem Normalzahn.

Teil als sekundäre Folgen der Epithelkörperexstirpation aufzufassen sind. Sicher ist, daß nach Exstirpation, resp. Vernichtung aller Epithelkörperchen, ein durch eigenartige Symptome im Gebiete des Nervensystems charakteristisches Krankheitsbild zu erzeugen ist, welches nach kürzerer oder längerer Dauer zum Tode führt. An den operierten Tieren treten nach einiger Zeit die verschiedenartigsten trophischen Störungen auf: Haarausfall, struppiges Fell, Abmagerung, Katarakt und die für uns so wichtigen Dentitionsstörungen, die auf einer Störung im Kalkstoffwechsel beruhen. Auch über Anomalien in der Knochenentwicklung berichten einige Autoren (Iselin, Vögtlin); das mikroskopische Bild soll stark an Rachitis erinnern. Ebenso wurde verzögerte Frakturheilung beobachtet. Wenn auch durch diese Daten die Beziehungen der Tetanie

zum Kalkstoffwechsel außer Frage gestellt sind, so ist aber trotzdem das Epithelkörperchen niemals als alleiniger Regulator anzusprechen.

Diese experimentellen Erfahrungen hinsichtlich der parathyreopriven Knochenveränderungen sprechen deutlich für einen pathogenetischen Zusammenhang zwischen infantiler Tetanie und Rachitis. Das ursächliche Moment, das zur Schädigung der Epithelkörper und in der Folge zur Tetanie führt, ist bis jetzt noch nicht gefunden.

Den genauen anatomischen Sitz und die Art der tetanischen Veränderungen vermögen wir noch nicht zu erklären. Die wesentlichsten Symptome sind auf eine Übererregbarkeit des Nervensystems zurückzuführen. Eine direkte Affektion der Muskeln findet bei einem tetanischen Anfall nicht statt. Bezüglich des von vielen Forschern erwähnten Tetaniegiftes sei bemerkt, daß dies eventuell unter den Aminobasen, speziell im Imidazoläthylamin zu suchen sei; positiv erwiesen ist es noch nicht. Die Einwirkung des Epithelkörperausfalles auf den Stoffwechsel ist entgegengesetzt jener, welche durch die Exstirpation der Schilddrüse hervorgerufen wird.

Zahllose Versuche von Transplantation der Epithelkörperchen haben gezeigt, daß transplantierte eigene sowie fremde Epithelkörperchen imstande sind, die Tetanie aufzuheben; allerdings ist ihre Wirkung nur temporär; denn sie werden nach und nach resorbiert, und die Tiere kommen dann doch an Tetanie ad exitum. Weniger Erfolg wurde erzielt mit Verabreichung von Epithelkörperchenextrakt.

Wenn uns auch die vorangegangenen entwicklungsgeschichtlichen Betrachtungen zur Genüge über die morphologische Differenz zwischen Schilddrüse und Epithelkörperchen aufgeklärt haben und die nach getrennter Exstirpation verschieden auftretenden Krankheitsbilder für die funktionelldifferente Richtung sprechen, so geben doch die topographischen Lagebeziehungen der Drüsen, die historische Entwicklung unserer Kenntnisse der Funktionen der beiden ein gewisses Recht, dennoch an verwandtschaftliche Beziehungen und vor allem an funktionellen Zusammenhang zwischen Epithelkörperchen und Schilddrüse zu glauben. Es besteht kein Antagonismus, wie Rudinger annimmt, sondern die beiden sind vikariierend aufeinander eingestellt, was die Resultate der zahlreichen, jeweils getrennt ausgeführten Experimente makroskopisch und mikroskopisch sowie funktionell bestätigen, z. B.:

1. Der günstige Einfluß der Schilddrüsenmedikation auf den Verlauf der parathyreopriven Tetanie,

2. die sicher festgestellte Hypertrophie der äußeren Epithelkörperchen nach Exstirpation der Schilddrüse,

3. die von vielen Autoren konstatierte Hypertrophie der Schilddrüse nach Entfernung der Epithelkörperchen (Biedl).

## Über den Einfluß der Epithelkörperchen auf Zahn- und Kieferentwicklung.

Bei seinen Untersuchungen über den Einfluß der Epithelkörperchen auf Tetanie fand Erdheim an seinen parathyreoidektomierten Ratten schwere trophische Veränderungen der Nagezähne. Es handelte sich um mangelhafte Dentinverkalkung, wodurch die Zähne geschwächt wurden und nach und nach frakturierten. Seine Berichte, mit denen dem Studium der Kiefer- und besonders der Zahnentwicklung ein neues Forschungsgebiet erschlossen wurde, sind im kurzen folgende:

Die Nagezähne der gesunden Ratten sind gelblich durchscheinend, die unteren länger als die oberen, und alle vier zeigen an der Spitze charakteristische Nageschliffe. An dieser Stelle nützen sich die Zähne ab, werden aber nicht kürzer, da sie zeitlebens in die Länge wachsen.

Bei allen total parathyreoidektomierten Tieren traten an den Nagezähnen schwere Veränderungen auf, an der mit dem Schmelz überzogenen konvexen Oberfläche traten opakweiße Flecke auf, welche mit dem Längenwachstum des Zahnes gegen die Spitze vorrückten und mit Hinterlassung eines grubigen Schmelzdefektes verschwanden. Der früher durchscheinend gewesene Zahn wird immer mehr opak. Frühestens in der Mitte des zweiten, spätestens in der Mitte des dritten Monats nach der Operation kommt es ausnahmslos zur Fraktur der Nagezähne, und zwar außerhalb oder innerhalb der Alveole. Im ersteren Falle wächst der Zahn einfach nach und hinterläßt keine bleibenden Folgen. Im letzteren Falle wird die Alveolarwand vom äußeren, beweglichen Zahnfragment verletzt, was mit Schmerzen einhergeht, so daß die Tiere die Nahrungsaufnahme verweigern. Endlich fällt dann das Fragment ab, und der Zahn wächst wieder nach, ist aber wenig resistent, bricht immer wieder ab, zerfasert, bleibt kurz, wird kümmerlich, und sein Längenwachstum kann dann ganz sistieren. Handelt es sich um den unteren Nagezahn, so geschieht es manchmal, daß der nachwachsende Zahn nicht bei der alten Alveolarmündung, sondern durch die Haut der Unterlippe herauskommt, nachdem hier ein von der Alveole ausgehender Abszeß durchgebrochen war. Fehlen die unteren Nagezähne, so nützen sich die oberen nicht ab, werden zu lang und erzeugen Dekubital-

geschwüre am Unterkiefer. Beim Ausfall der oberen Nagezähne ist das Verhalten der unteren ein analoges. In dem Maße, wie sich die schweren Zahnveränderungen einstellen, beginnt das Tier durch Behinderung der Nahrungsaufnahme kachektisch zu werden und geht ein.

An den Mahlzähnen der in Verwendung gestandenen älteren Tiere kam es niemals zu pathologischen Erscheinungen.

Über den normalen histologischen Bau des Nagezahnes berichtet Erdheim folgendes:

Das Schmelzepithel begleitet den gesamten intraalveolären Zahnanteil, aber nur auf der konvexen Seite und besteht aus dem einschichtigen, zylindrischen inneren und dem wurzelförmige Fortsätze ins periostale Bindegewebe entsendenden äußeren Schmelzepithel. Auf der konkaven Seite ist nur am hintersten Anteil ein kleines Rudiment des Schmelzepithels vorhanden. Nur hier läuft das Schmelzepithel zirkulär um den Zahn. Schmelz findet sich nur auf der konvexen Seite des Zahnes und zwar vom hintersten Ende bis zur Zahnspitze. Das Dentin bildet die Hauptmasse des ganzen Zahnes. Von der Form des Dentins bekommt man am besten einen Begriff, wenn man sich einen zylindrischen Körper vorstellt, der in Form eines ganz genauen Halbkreises zusammengebogen und seitlich komprimiert wird, so daß er einen etwa eiförmigen Querschnitt besitzt. Der Zahn ist nicht solid, sondern von einer Höhle der ganzen Länge nach durchzogen, welche hinten sehr weit, vorne sehr eng ist und an der Kaufläche offen endet. Darum werden die Nagezähne auch „offene Zähne“ genannt.

Bei der parallelen Beschaffenheit der äußeren Kontur und der nach vorne konisch zulaufenden Pulpahöhle des Zahnes ist es klar, daß das Dentin von hinten nach vorn kontinuierlich an Dicke zunimmt. Am Dentin sind zwei sehr ungleich große Anteile zu unterscheiden, eine kalkfreie, sehr dünne Schicht, welche der Pulpahöhle anliegt und vom hinteren Ende etwa bis zur Mitte der Zahnlänge reicht. Der übrige weitaus größere Dentinanteil ist verkalkt- Die Verkalkung ist nicht homogen, sondern sie erfolgt in Form dicht zusammenliegender Zahnbeinkugeln, zwischen denen die Interglobularräume schwach hervortreten. Überdies sieht man hie und da eine schichtweise, längs verlaufende Struktur, dadurch bedingt, daß die unverkalkten Owenschen Konturlinien das Dentin durchziehen. Die Grenze zwischen kalkhaltigem und kalkfreiem Dentin ist nicht ebenmäßig, sondern buchtig, was durch Zahnbeinkugeln bedingt ist. Die Zahnpulpa, welche die obenbeschriebene Pulpahöhle des Zahnes erfüllt, besteht aus einem sehr gefäßreichen Bindegewebe, welches gegen das Dentin hin eine sehr gut ausgebildete Odontoblastenreihe mit eigenem Kapillarnetz aufweist. Gegen die Zahnspitze hin wird die Pulpa nekrotisch, oft hämorrhagisch infarziert und geht eine eigenartige Veränderung ein, welche einen Verschluß des an der Kaufläche offenen Pulpakanals bedingt.

Die parathyreoprive Veränderung an den Nagezähnen betrifft in erster Reihe das Dentin, zweitens den Schmelz und sein Epithel. Die Dentinveränderung besteht darin, daß die Verkalkung des neu hinzukommenden Dentingewebes entweder ganz ausbleibt oder nur unvollständig ausfällt; was aber vor der Operation verkalkt war, bleibt auch weiterhin verkalkt. Dieses Verhalten bringt es mit sich, daß mit dem Längenwachstum des Zahnes die kalklose Dentinschicht immer breiter wird, die kalkhaltige an Dicke immer mehr abnimmt und zwischen beiden eine sehr breite unvollkommen verkalkte Schicht auftritt, welche auf verkalktem Grunde isolierte, weit auseinander stehende Dentinkugeln aufweist. In vor-

geschrittenen Fällen ist fast nur kalkloses und unvollständig verkalktes Dentin vertreten. Das kalkfreie Dentin reicht bis an die Zahnspitze. Das kalkfreie beginnt viel weiter nach vorne als im normalen Zahn und zeigt im wesentlichen eine starke Verbreiterung der Interglobularräume und der Owenschen Konturlinien.

Gefäßeinwachsungen aus der Pulpa ins Dentin verursachen eine Unregelmäßigkeit der Grenze zwischen kalkhaltigem und kalkfreiem Dentin. Die Schmelzveränderung besteht stellenweise in Unterbrechung desselben mit Auftreten von Schmelztropfen im Epithel und Faltenbildung des Epithels mit atypischer Schmelzproduktion in weiter Entfernung vom Zahn. Das Epithel atrophiert mit Hinterlassung isoliert im Bindegewebe liegender Haufen.

Namentlich die Kalkverarmung des Dentins verursacht eine Herabsetzung der Festigkeit des Zahnes, multiple Faltungen desselben und Frakturen. Die Fraktur betrifft nur den Schmelz, und die verkalkte Dentinschicht erzeugt Entzündungen des Alveolarperiostes und der Pulpa.

Um zu sehen, ob die durch Parathyreoidektomie erzeugte Kalkarmut im Dentin tatsächlich durch Epithelkörpertransplantation behoben werden kann, nahm Erdheim verschiedene Autotransplantationen vor, und das Resultat bestätigte seine Vermutungen vollkommen. Weniger glücklich sind seine Erfolge bei Homoiotransplantation zu bezeichnen.

Über parathyreoprive Veränderungen des Rattenzahnes liegen Berichte vor von Tamaki Toyofuku.

Toyofuku hat im Anschluß an die Erdheimschen Arbeiten eine genaue mikroskopische Untersuchung der Zähne der parathyreoidektomierten Ratten vorgenommen, deren Zusammenfassung ich mit seinen Worten wiedergebe.

### 1. Veränderungen der Pulpa und der Odontoblasten der Nagezähne.

Wir müssen zuerst gewisse Veränderungen in der Pulpa besprechen, welche mit dem parathyreopriven Zustande in keinem ursächlichen Zusammenhange stehen, aber in unseren Präparaten sehr häufig zu sehen waren. Es handelt sich um einen Schwund des Gewebes, welches mit Ausnahme des hintersten Zahnanteiles sich über die ganze Pulpa erstrecken kann. Man findet dann an der Stelle des Bindegewebes einen oder mehrere Hohlräume, die mit einer eosinroten, homogenen oder geronnenen Substanz erfüllt und von atrophierenden Bindegewebssträngen durchzogen sind. Im Bereiche solcher Höhlen sind auch die Odontoblasten hochgradig atrophisch, oder sie fehlen ganz, und die innere Fläche des Dentins ist dann von einer dünnen Lage zugrunde gehenden Bindegewebes bedeckt. Diese Pulpaveränderung findet sich sehr häufig bei alten Ratten, und sie fehlte in unserem Materiale nur bei zwei noch ganz jungen Tieren.

Das Pulpagewebe ist schon bei normalen Umständen ungemein blutreich. Ob bei unseren Versuchsratten der Blutreichtum ein gesteigerter war, läßt sich nicht ohne weiteres behaupten. Bei manchen kachektisch zugrunde gegangenen Tieren war der Blutgehalt im Gegenteil sogar stark vermindert. Die Odontoblasten erfahren nach der Epithelkörperexstirpation gleichzeitig mit dem Dentin schwere Veränderungen. Die einzelnen Zellen werden atrophisch, ihre sonst geradezu epithelähnliche, regelmäßige Anordnung erfährt dann eine oft weitgehende Störung. An den Stellen,

an denen, wie wir sehen werden, die Kapillaren der Odontoblastenschicht und damit manchmal auch Pulpagewebe ins Dentin einwachsen, ist die Odontoblastenreihe vollständig unterbrochen, oder die Zellen sind wenigstens als Odontoblasten nicht zu erkennen.

Wie im Pulpagewebe selbst, so kommen manchmal im Odontoblastenlager Hohlräume vor, welche nur kleiner, im übrigen aber denen der Pulpa gleichartig sind und somit in keiner Beziehung zur Epithelkörperexstirpation stehen.

An Stellen, an denen Frakturen des Dentins erfolgt sind, findet man in der Pulpa in frischem Zustande Blutungen, später auch Rundzelleninfiltration.

In jenen Fällen, in denen das äußere Fragment des Zahnes abgefallen ist, kommt es zu einer eitrigen Entzündung der bloßliegenden Pulpa. die sich manchmal eine ziemlich weite Strecke nach rückwärts erstreken kann.

Wir sehen also, daß wir im Bereiche der Pulpa, die Atrophie der Odontoblasten vielleicht ausgenommen, keine spezifisch parathyreopriven Veränderungen finden können. Es wird vielmehr die Pulpa bei den in spezifischer Weise auftretenden Veränderungen des Dentins in Mitleidenschaft gezogen.

### 2. Veränderungen des Dentins der Nagezähne.

Die wichtigsten und für die Festigkeit des Zahnes ausschlaggebenden parathyreopriven Veränderungen finden sich im Dentin. Diese bestehen im wesentlichen darin, daß unter parathyreoprivem Regime das ständig hinzukommende Dentin gar nicht oder nur unvollständig und sehr spät verkalkt. Während unter normalen Umständen die kalklose Schicht sehr schmal ist und das kalkhaltige Dentin an Dicke beträchtlich prävaliert, ist das Verhältnis, insbesondere längere Zeit nach der Operation, nicht selten ein umgekehrtes geworden. Im allgemeinen nimmt das kalkfreie Dentin von hinten nach vorne kontinuierlich ab, während das kalkhaltige in der gleichen Richtung zunimmt. Es kommt das daher, daß in der relativ langen Zeit, die das Dentin benötigt, um vom hinteren Zahnende zum vorderen zu gelangen, das kalklose Dentin zunächst unvollständig, weiterhin aber immer mehr mit Kalksalzen inkrustiert wird. Nur in den schwersten und meist vorgeschrittenen Fällen läßt sich eine sehr breite kalkfreie Dentinzone bis an die Zahnspitze verfolgen.

Es ist im Bau und der Wachstumsart des Dentins begründet, daß die kalkfreie Zone stets der Pulpa, die kalkhaltige dem Schmelz zugewendet ist.

Unter normalen Umständen erfolgt die Dentinverkalkung in Form sogenannter Dentinkugeln, welche dicht aneinander liegen. Dies bedingt, daß normaliter die kalkhaltige Dentinzone sich konvexbuchtig gegen die kalkfreie begrenzt. Ganz anders ist die Grenze nach der Epithelkörperexstirpation beschaffen. Hier ist meist, aber nicht immer, zwischen der kalkhaltigen und kalkfreien Zone ein anfänglich schmaler, später oft sehr breiter Streifen eingeschoben, welcher als „unvollständig verkalkt" bezeichnet werden muß und aus kalklosem Dentin besteht, das kleine und große, isoliert stehende Dentinkugeln enthält.

In der ersten Woche nach der Operation ist schmelzwärts noch ein Rest des vor der Operation vollständig verkalkten Dentins zu sehen, der im weiteren Verlaufe des Längenwachstums des Zahnes langsam verschwindet. Im vorgeschrittenen Stadium fehlt daher eine vollständig verkalkte Dentinzone ganz oder fast ganz, und es gibt dann nur noch außen eine unvollständig verkalkte und innen eine kalkfreie Zone.

Nicht immer sind die Kalkverhältnisse des Dentins so einfach, wie wir das bisher geschildert haben, nämlich: innen kalkfreies und außen

mehr oder weniger kalkhaltiges Dentin. Aus unbekannten Gründen wechseln die Bedingungen für die Kalkablagerung im Dentin im Verlaufe der Tetanie, wie ja auch die tetanischen Krampferscheinungen selbst ständig Exazerbationen und Remissionen aufweisen. So haben wir z. B. manchmal vier Schichten zu unterscheiden und zwar außen eine vollständig verkalkte Zone; auf diese folgt eine unvollständig verkalkte, aus isolierten Dentinkugeln bestehende, auf diese wieder eine ganz kalklose Zone und endlich eine Dentinschicht, welche durch ihre blaßblaue Färbung einen geringgradigen Gehalt an Kalksalzen verrät.

Diese Abwechslung von vollständig, unvollständig und gar nicht verkalkten Dentinschichten kann eine außerordentlich mannigfaltige sein. Oft wechseln in schmalen Abständen dünne kalkfreie und unvollständig verkalkte Schichten in großer Zahl ab, wobei erstere verbreiterte Owensche Konturlinien darstellen, letztere locker aneinandergereihte Dentinkugeln oder mit anderen Worten eine Verbreiterung der Interglobularräume aufweisen.

Für die Unregelmäßigkeit der Verkalkung des Dentins gibt es aber noch einen anderen Grund und zwar das Einwachsen von Blutkapillaren aus der Pulpa ins Dentin. Dies erfolgt mehr oder weniger in der Richtung der Dentinkanälchen. Die Kapillarschlingen kommen zunächst ins kalkfreie Dentin zu liegen, und dort, wo das Ende der Kapillarschlingen gegen das kalkhaltige Dentin gerichtet ist, weist dieses eine konkave Einbuchtung seiner Grenzlinie auf. Es ist klar, daß in einigem Umkreise um die Blutkapillaren eine Kalkaufnahme des Dentins ausbleibt. Zieht eine Kapillare durch eine unvollständig verkalkte Dentinschicht, so ist sie aus dem eben angeführten Grunde von einem kalklosen Hof umgeben. Gegen das vordere Zahnende hin kommt die Umbiegungsstelle der Blutkapillare vollständig in das gut verkalkte Dentin zu liegen, ohne von einer kalklosen Zone umgeben zu sein. Hier hat also auch in unmittelbarer Umgebung der Kapillare das Dentin Kalk aufgenommen. Dies ist nur so möglich, daß die Zirkulation in diesem Teile der Kapillare vollständig sistiert. Tatsächlich findet man dann die Kapillarwand nekrotisch und das Gefäßlumen stets leer. Bemerkenswert erscheint noch der Umstand, daß von dem sonst einheitlichen Dentin, aber diesem sehr nahe liegend, anscheinend diskontinuierliche Dentinstücke mit anliegenden Odontoblasten im Pulpagewebe angetroffen werden.

Im allgemeinen ist das Dentin auf der konkaven Seite kalkärmer als auf der konvexen, und ebenso pflegen die oberen Nagezähne oft etwas kalkärmer zu sein als die unteren.

Daß die Kalkarmut des Dentins die Festigkeit des Zahnes herabsetzen muß, ist selbstverständlich. Das äußert sich erstens in wellenförmiger Verkrümmung des Zahnes, insbesondere im Bereiche der hinteren Hälfte, wobei, wie schon erwähnt, der Schmelz und das Schmelzepithel die Biegungen mitmachen; zweitens in Frakturen, welche bald außerhalb, bald innerhalb der Zahnalveole liegen können. Im ersteren Falle fällt das abgebrochene Zahnstück einfach ab, worauf die bloßliegende Pulpa der eitrigen Entzündung verfällt, welche sich recht weit nach rückwärts in den Zahn hinein erstrecken kann. Bei den intraalveolären Frakturen hat man, da die Fragmente noch längere Zeit beisammen bleiben, Gelegenheit, mehrere Details beim Zustandekommen der Fraktur zu beobachten. Es ist ganz typisch, daß der Bruch zunächst ausschließlich den kalkhaltigen, also spröden Teil des Dentins betrifft, während der kalkarme vorläufig noch vollkommen intakt bleibt und erst sekundär durch die Bewegungen des peripheren Fragmentes ein wenig einreißt oder sich schichtförmig aufspaltet. Die Fraktur geschieht entweder so, daß der kalkhaltige Teil an einer Stelle unterbrochen wird, oder aber es wird ein Stück desselben aus der Kontinuität ganz gegen das alveoläre Bindegewebe hinausgetrieben, so daß es sich somit um eine Splitterfraktur handelt.

Nicht ohne Einfluß bleibt die Kontinuitätstrennung auf die Pulpa. Im frischen Stadium findet man in ihr der Frakturstelle entsprechend, eine Hämorrhagie, im späteren Stadium eine reaktive Entzündung mit Einwachsen von Pulpagewebe ins kalkfreie Dentin und Störung der Odontoblastenreihe. An solchen Stellen ist es von Interesse, die Verkalkung am Dentin zu beobachten. In einem Falle fällt es auf, daß das Dentin von einer Zone unvollständiger, schichtweiser Verkalkung durchzogen ist, die aber genau der Bruchstelle entsprechend eine Unterbrechung erfährt. Es ist klar, daß zur Zeit des Zahnbruches diese unvollständige Kalkablagerung ganz gefehlt hat, und als sie nach der Fraktur auftrat, blieb sie, der Frakturstelle entsprechend, aus, da hier infolge der durch den Bruch veranlaßten reichlichen Gefäßeinwachsung ins Dentin eine Kalkablagerung verhindert wurde, ganz entsprechend den schon oben mitgeteilten Erfahrungen.

### 3. Veränderungen des Schmelzes und des Schmelzepithels der Nagezähne.

Im allgemeinen treten die Veränderungen im Schmelz und Schmelzepithel viel später auf als im Dentin und sind zu allererst am hintersten Anteil des Zahnes anzutreffen. In den ersten 4—5 Tagen begegnet man geringfügigen Befunden, von denen es nicht sicher ist, ob sie vitaler oder postmortaler Natur sind, und zwar sieht man zunächst eine Abhebung des Schmelzepithels vom Schmelz und Auftreten einer fein- oder grobkörnig geronnenen oder homogenen Flüssigkeit, in der manchmal auch Leukozyten suspendiert sind. Zugleich bemerkt man im Protoplasma des inneren Epithels das Auftreten ganz kleiner Schmelztröpfchen, seltener kleiner wetzsteinförmiger Schmelzmassen. Schon am 5. Tage nach der Epithelkörperexstirpation fanden sich über dem hintersten Zahnende, dem regulär gebauten Schmelz von außen angelagert, strukturlose Schmelzmassen.

Zweifellos vitale Veränderungen fanden sich erst in einem Falle, der 11 Tage nach der Operation ad exitum kam, während über die Veränderung zwischen dem 5. und 11. Tage aus Mangel an dem entsprechenden Materiale nichts ausgesagt werden kann. Diese Veränderungen sind folgende: Die Grenze zwischen Schmelz und Dentin ist stets eine ebenmäßige; nur wenn das dem Schmelz als Unterlage dienende Dentin wellenförmig gestaltet ist, macht der Schmelzüberzug die Falten mit, und dann ist auch seine Grenze gegen das Dentin wellenförmig. Aber wenn auch diese Faltung fehlt und die Grenze zwischen Dentin und Schmelz eine ebenmäßige ist, ist die dem Schmelzepithel zugekehrte Fläche des Schmelzes von buchtiger Gestalt. Die Einsenkungen zwischen den einzelnen Buchten können sehr verschieden tief sein. Sie nähern sich immer mehr dem Dentin, und schließlich fehlt an der Stelle einer solchen Einsenkung der Schmelzüberzug seiner ganzen Dicke nach vollständig. Wir haben es mit einer typischen Erosion zu tun, in deren Bereiche das Schmelzepithel dem Dentin direkt anliegt. An der Stelle solcher Erosionen pflegt meist das Epithel in bald geringerem, bald höherem Grade destruiert zu sein. Stets ist es zuerst das innere Schmelzepithel, welches in seinem Bau vollständig zerstört erscheint, oft ist aber auch das äußere Schmelzepithel an der Veränderung beteiligt, und man findet dann an Stelle des regulären Schmelzepithels eine ungeordnete Epithelmasse, welche nicht selten kleine und große strukturlose Schmelztropfen einschließt. Die Schädigung des Schmelzepithels gibt sich manchmal auch darin kund, daß sich die Zellen des inneren Lagers zu Riesenzellen umwandeln.

Eine andere, ganz charakteristische Veränderung sind die Falten des Schmelzepithels. Wie vorhin erwähnt, findet man schon wenige Tage nach der Operation Abhebungen des Epithels vom Schmelz, ohne daß die

vitale Natur dieser Veränderungen feststellbar wäre. Im vorgeschrittenen Stadium jedoch, in dem die Abhebungen des Epithels nicht ohne Konsequenzen bleiben, ist ein Zweifel an der vitalen Natur der Veränderung nicht möglich. Das abgehobene Epithel ist zunächst in seinem Aufbau noch wenig gestört und vermag, trotzdem es dem Zahne nicht mehr anliegt, noch weiter Schmelz zu produzieren. Ist es doch nach wie vor im Zusammenhange mit dem gefäßführenden Bindegewebe geblieben. Doch erreicht das epitheliale Produkt nicht das reguläre Aussehen von Schmelz, sondern liegt entweder in Form strukturloser Schmelztropfen im Protoplasma der Epithelzellen oder zwischen ihnen oder aber an der freien Fläche des Epithellagers. Im letzteren Falle wird die prismatische Struktur des Schmelzes wenigstens andeutungsweise sichtbar. In der Flüssigkeit, die zwischen Epithel und Schmelz liegt, findet man ferner zahlreiche Leukozyten, auch freie rote Blutkörperchen und pigmenterfüllte Phagozyten. In dem Maße, wie das nach vorne gerichtete Längenwachstum des Zahnes vor sich geht, bleibt die abgehobene Epithelfalte zurück und ist daher regelmäßig mit ihrer Kuppe nach hinten gerichtet. Im weiteren Verlaufe des Zahnwachstums reißt das Epithel und das von ihm produzierte Schmelzlager an einer oder mehreren Stellen ein. Es wächst dann Bindegewebe durch die Rißstelle ins Innere der Faltenbildung ein, und schließlich findet man im Bindegewebe des Alveolarperiostes diskontinuierliche Stücke von atrophierendem Schmelzepithel mit anliegenden Schmelzreifen; ohne Kenntnis der Entwicklungsstadien wären diese Bilder schwer zu verstehen.

Es ist klar, daß an den Stellen, an denen das Epithel aus irgend einem Grunde zerstört oder vom Zahne abgehoben ist, der Schmelzüberzug des Zahnes an Dicke nicht mehr zunehmen kann. Wir haben vorhin erwähnt, daß infolge des Ausbleibens der Schmelzproduktion am hinteren Zahnende Defekte auftreten, welche die ganze Schmelzdicke betreffen. Außer solchen vollständigen gibt es aber auch noch unvollständige Erosionen. Diese kommen an Stellen zustande, welche etwas weiter nach vorne liegen, wo schon vor der Epithelkörperexstirpation regulärer Schmelz gebildet worden war. Kommt es an einer solchen Stelle zu einer zirkumskripten Schädigung des Epithels und damit zum Ausbleiben der Schmelzproduktion, so bleibt hier das alte Niveau der äußeren Schmelzbegrenzung bestehen, während das benachbarte, nicht geschädigte Epithel weiterhin Schmelz auflagert. Es resultiert aus diesem Vorgang die unvollständige Erosion, welche somit darauf beruht, daß der Defekt ausschließlich das erst seit der Operation apponierte Schmelzlager betrifft, während darunter der von der Operation gebildete Schmelz unbeschädigt liegen bleibt. Die Grenze zwischen altem und neuem Schmelz ist dann manchmal in Form einer deutlichen Linie wahrnehmbar, die den Schmelz der Länge nach durchzieht und auf einer Störung der Schmelzstruktur beruht.

Es ist selbstverständlich, daß die schweren Epithelveränderungen selbst dann nicht ohne Einfluß auf den Aufbau des Schmelzes bleiben, wenn dieser der Zahnoberfläche aufgelagert bleibt. Die Änderung des Baues beruht in einer sichtbaren Verwerfung der Prismenstruktur. Es sei noch erwähnt, daß wir noch über die Beschaffenheit des Schmelzes, über den vorderen Anteil der Zähne deshalb nichts aussagen können, weil hier der Entfaltungsprozeß mit einem Verlust des Schmelzes einhergeht. Nach vorne hin werden auch die Veränderungen des Schmelzepithels deshalb weniger deutlich, weil hier schon physiologischerweise das Epithel einer weitgehenden Atrophie verfällt.

### 4. Veränderungen der Mahlzähne.

Entsprechend dem Umstande, daß in unserer Versuchsreihe zum größten Teile ausgewachsene und alte Tiere verwendet wurden, fanden

sich in der größeren Mehrzahl an den Mahlzähnen keine Veränderungen im Sinne einer Verbreiterung der kalkfreien Dentinzonen. Nur in einigen Fällen, in denen es sich um junge, in der Wachstumsperiode befindliche Tiere handelte, und an den Mahlzähnen ein Dickenwachstum der Dentinschicht noch vor sich ging, konnte in Übereinstimmung mit den Angaben Fleischmanns eine mehr oder minder deutliche Verbreiterung der kalklos neuapponierten Dentinschicht konstatiert werden.

Hohlbaum hat sich ebenfalls mit den Epithelkörperfunktionen beschäftigt und speziell Zahnstudien an parathyreoidektomierten Ratten vorgenommen. Am Schlusse seiner Arbeit bestätigt er im wesentlichen die Befunde von Erdheim, Toyfuku usw. Er schreibt:

Bei all meinen Befunden sind es vor allem drei Momente, die immer mit einer bestimmten Gesetzmäßigkeit wiederkehren. Erstens, daß sich nur auf der konvexen Seite die Verbiegungen und Knickungen vorfinden, zweitens, daß nur hier Gefäße im Dentin liegen, und drittens, daß gerade immer im mittleren Anteil, also an der Stelle der stärksten Krümmung, Unregelmäßigkeiten in der Kalkablagerung eintreten, auch dort, wo viel kalkloses Dentin ausgebildet ist.

Wie schon von mehreren Seiten (Pfeifer und Mayer, Iselin, Erdheim) mitgeteilt ist, fand auch ich die jungen Ratten gegen die Epithelkörperchenexstirpation sehr empfindlich. Von sechs operierten Ratten gingen drei in den ersten Tagen nach der Operation an akuter Tetanie zugrunde. Gleichzeitig kann ich bestätigen, daß die überlebenden Tiere gegenüber den Kontrolltieren von demselben Wurfe im Körperwachstum etwas zurückblieben. Das Material ist wohl zu klein, um ein abschließendes Urteil zu erlauben; aber jedenfalls erscheint es doch auffallend, daß in dem einen Falle, in dem das wachsende Skelett doch relativ lange Zeit (68 Tage) unter dem Einflusse des parathyreopriven Regimes stand und die Nagezähne schwere Veränderungen zeigten, trotzdem die Knochen sehr fest waren, weder eine Unordnung der Knorpelwucherungszone, noch irgendwelche Abweichungen im Aufbau der Knochenbälkchen zu sehen waren. Jedenfalls konnten stärkere Störungen in der Kalkablagerung des Knochens, welche zu rachitisähnlichen Umbauten geführt hätten, nicht festgestellt werden. Auch die frische Untersuchung des Oberschenkels einer erwachsenen parathyreopriven Ratte zeigte keine Säume, sondern ganz intakte Knochenkörperchen lagen bis an den Rand. Auffallend sind diese Erscheinungen zweifellos und das um so mehr, als beim sogenannten spontan rachitischen Zahne die Veränderungen geringer sind als beim parathyreopriven, was durch die eben nur vorhandene Insuffizienz gegenüber dem völligen Fehlen des Epithelkörperchens auch von Erdheim erklärt wird.

Preiswerk-Maggi hat anschließend an diese Arbeiten zum Teil an den Versuchstieren Iselins, zum Teil an selbst parathyreoidektomierten Tieren makroskopische Untersuchungen der Zähne angestellt. Er fand ebenfalls, wenn auch nicht an allen Tieren, die von Erdheim beschriebenen opaken Flecken, konstatierte Stellungsanomalien und Anomalien der äußeren Gestalt der Zähne. Das Resümee seiner Arbeit lautet:

Betrachten wir zum Schluß nochmals kurz die Veränderungen, die durch den Ausfall der Epithelkörperfunktion an den Nagezähnen der Ratte auftreten, so sehen wir, daß:

1. das Pulpengewebe lockerer wird und im Falle einer Zahnfraktur der Nekrose anheimfällt;
2. die Odontoblastenschicht sich verändert, erst die innere, dann die äußere Lage, und schließlich durch Pulpagewebe substituiert wird;
3. beinahe konstant, immer aber in nekrotischen Pulpen Kalkeinlagerungen in Form von Kugeln angetroffen werden;
4. die unverkalkte Dentinschicht auf Kosten der verkalkten an Breite zunimmt und die Begrenzungslinien der ersteren gegen die Pulpa und gegen die verkalkte Zone wellenförmig wird;
5. die Interglobularräume immer deutlicher und zahlreicher, die einzelnen größer werden;
6. der Schmelz Gruben uud Furchen aufweist und ebenfalls wellige Gestalt annimmt;
7. zuerst das äußere und dann das innere Schmelzepithel lockerer wird und allmählich durch Bindegewebe substituiert;
8. das Periost gefüllt ist, seine Blutgefäße prall gefüllt sind und ersteres in gewissen Fällen die Zeichen der Entzündung trägt.

## Kritische Betrachtungen der vorgenannten Resultate und eigene makro- und mikroskopische Befunde.

Ich habe schon in meiner Arbeit „Schilddrüse und Zähne“ erwähnt, daß ich bei epithelkörperlosen Tieren opake Flecke an den Zähnen beobachtet habe; ebenso, daß die Regeneration der frakturierten Schneidezähne in fast gleicher Weise verzögert ist wie bei den thyreoidektomierten Tieren. So eklatante Fälle, wie sie Erdheim und Preiswerk berichten, vermochte ich auch bei meinen erneuten Versuchen an Kaninchen nicht zu erzielen. Es mag vielleicht an den Versuchstieren gelegen haben, daß keine Tetanie auftrat und trotzdem viele Tiere ad exitum kamen. Wahlbaum schreibt, daß beim Kaninchen die der Schilddrüse eingelagerten Epithelkörper wohl das Tier vor Tetanie, nicht aber vor dem allmählichen Tode bewahren können.

Zur besseren Übersicht der Regenerationsverhältnisse bei parathyreoidektomierten Tieren gegenüber Normaltieren lasse ich hier ebenfalls einige Kurven folgen (Abb. 11, 12, 13, 14), aus denen klar und deutlich ein Einfluß der Epithelkörper auf die Dentition zu ersehen ist, aber in nicht höherem Grade als bei den schilddrüsenlosen Tieren. Ich beschloß deshalb, dieselben Versuchstiere zu nehmen wie Erdheim, Iselin usw., die Ratten.

Ich habe fast ausschließlich junge Ratten im Alter von 4 bis 8 Wochen operiert. Zunächst versuchte ich mittels Pinzette und Schere die Exstirpation der Epithelkörperchen. Zu einer solchen Vollkommenheit in der Operationstechnik, wie sie Erdheim angibt, habe ich es leider nicht gebracht, und ich kann nur sagen, daß es nicht so einfach ist, wie allgemein geschrieben wird. Auch Klose, der ein sehr geübter und gewandter Chirurg und auch spez. experim.

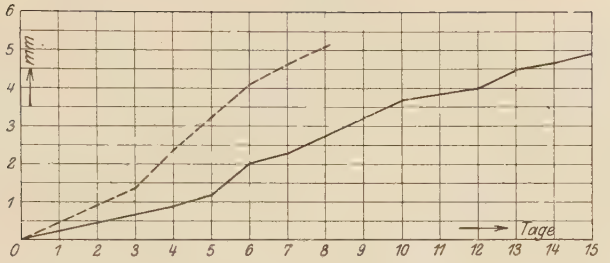



Abb. 11.

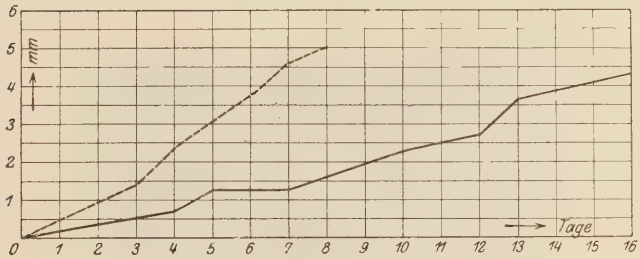



Abb. 12.

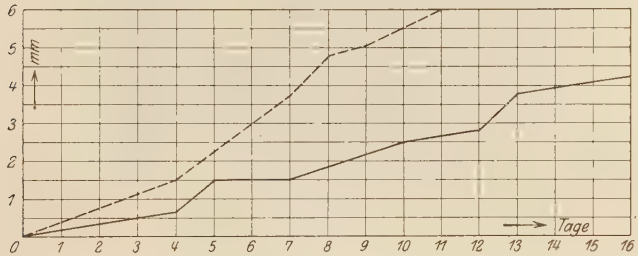



Abb. 13.

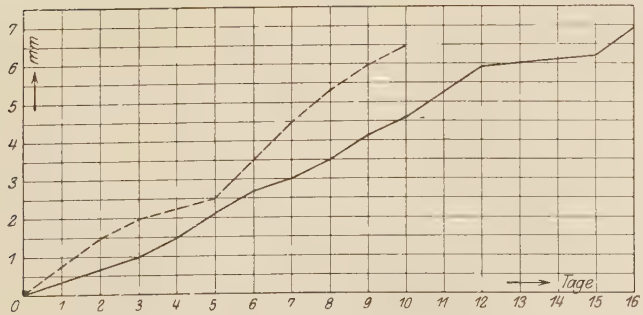



Abb. 14.

———— Normaltier. — — — — — — Epithelkörperloses Tier.
In den Kurven sind die Wachstumsgrößen als Ordinaten und die Regenerationszeit in Tagen als Abszissen aufgetragen.

Chirurg ist, bestätigt dies, und ich behalte mir vor, darüber nochmals eingehender zu berichten. Nur vermittels einer Lupe gelang es überhaupt, die winzig kleinen Gebilde aufzufinden, und auch nur unter der Lupe konnte ich sie exstirpieren. Nachdem ich mehrere Exstirpationen mit der Schere vorgenommen, und mehrere mikroskopische Befunde die Gebilde zur Genüge als Epithelkörperchen identifiziert hatten, versuchte ich, in der Folge die Drüsen auszubrennen, da ich glaubte, nach den Berichten von Erdheim und Iselin eine kleinere Sterblichkeitsquote zu erzielen. Aber die Tiere kamen nach wie vor innerhalb 8—24 Stunden an Tetanie ad exitum.

Abb. 15.
Parathyreoidektomiertes Tier mit einfachen Frakturen (Tetanie-Versuch).

Nachdem ich ungefähr 50 junge Ratten operiert hatte, war es mir endlich gelungen, 2 am Leben zu erhalten; auch aus der folgenden Gruppe von 20 jungen Tieren (6 Wochen) überstanden nur 3 die Operation, resp. die ihr folgende Tetanie. Nach einer Beobachtungszeit von 8 resp. 10 Wochen konnte ich an dem Zahne eines Tieres eine einfache Fraktur (Abb. 15), an einem anderen die von Erdheim beschriebenen opaken Flecke, fehlerhafte Schmelzbildung, zirkumskripte Grübchen, Frakturen usw. beobachten (Abb. 16), die ich bei den von mir parathyreoidektomierten Kaninchen nie gesehen habe. Es decken sich meine makroskopischen Befunde in diesem Falle vollkommen mit denen von Erdheim, Fleischmann, Preiswerk, Hohlbaum.

Ich will aber nicht verfehlen, hier einzufügen und teils bildlich wiederzugeben, was ich an einigen nicht operierten Ratten beob-

achtet habe. Es handelt sich hier um ein Tier von 10 Wochen und 3 Tieren gleichen Wurfes im Alter von 4 Monaten. Bei diesen Normaltieren traten ebenfalls Frakturen der Schneidezähne der Oberkiefer auf, die keineswegs traumatischen Ursprungs waren, wie aus den beigefügten Bildern recht klar ersichtlich (Abb. 17), teilweise sogar Frakturen beider oberer Schneidezähne, was natürlich schnell zum Exitus führte; auch konnte ich an einem Normaltier den von Erdheim beschriebenen am parathyreoidektomierten Tier beobachteten Fall wahrnehmen, wo ein unterer Nagezahn abbrach und der nachwachsende Zahn nicht bei der alten Alveolarmündung, sondern

Abb. 16.
Parathyreoidektomierte Ratte mit Zahnfrakturen, Schmelz, Grübchen usw. (Tetanie-Versuch).

durch die Haut der Unterlippe herauskam, nachdem ein anscheinend von der Alveole ausgehender Abszeß durchgebrochen war.

Toyofuku hat es sehr geschickt versucht, seine Ausführungen bildlich zu erläutern; aber die Mikrophotogramme geben, obwohl sie technisch sehr gut ausgeführt sind, keineswegs den Aufschluß, den Toyofuku sich davon verspricht; auch ist die Figurenerklärung keine ideale zu nennen, und selbst dann, wenn man sich glücklich durchgefunden hat, ist es sehr schwer, bei rein objektiver Beurteilung Positives aus den Bildern zu ersehen.

Pulpen und Odontoblasten. Was seine Beobachtungen hinsichtlich der Pulpa anlangt, so decken sich meine Befunde mit denen Toyofukus; auch ich konnte, entgegen den Resultaten Preiswerks, keine auffallenden Veränderungen an den Pulpen der Zähne

der parathyreoidektomierten Tiere finden. Was jedoch die Behauptungen Toyofukus in bezug auf die Odontoblasten in den Zähnen der epithelkörperlosen Tiere anlangt: „daß sie schwere Veränderungen erfahren", kann ich keinesfalls à conto der Parathyreoidektomie setzen; denn ich habe auch bei normalen Tieren des öfteren gefunden, daß die Odontoblasten nicht „in geradezu epithelähnlicher, regelmäßiger Anordnung zu finden sind", sondern daß sie auch beim Normaltier oft recht wirr und unregelmäßig angetroffen werden, was die nachfolgenden Bilder beweisen. Die Grenze zwischen Odontoblasten und Dentin ist keineswegs eine normale,

Abb. 17.
3 Monate alte Normaltiere mit Zahnfrakturen.

ebenmäßige; ich fand bei normalen wie bei pathologischen Zähnen mitten im Dentin plötzlich Odontoblasten eingelagert (Abb. 18 u. 19). — Nur eine Hypoplasie der Odontoblasten konnte ich mehrfach bei den Zähnen der operierten Tiere wahrnehmen.

Dentin. Ist die Histologie des Zahnes schon an und für sich ein sehr schwieriges Kapitel, so scheinen sich dem mikroskopischen Studium der Rattenzähne ganz besondere Hindernisse in den Weg zu stellen; denn nur allzu oft treten auch im normalen Rattenzahne Bilder auf, die man jederzeit als pathologisch ansprechen kann.

Bezüglich der Verkalkung des Dentins decken sich meine Befunde ebenfalls vollständig mit denen Toyofukus. Ich habe bei den Zahnschnitten der parathyreoidektomierten Tiere ebenfalls weit mehr unverkalktes und unvollkommen verkalktes Dentin gefunden als bei den Zahnschnitten des Normaltieres.

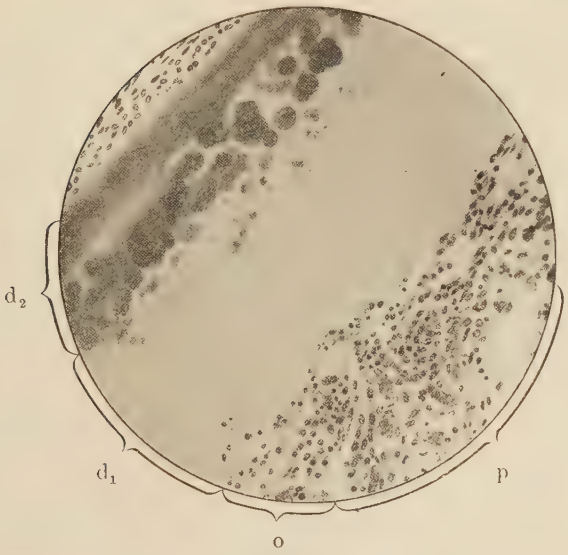



Abb. 18.
Längsschnitt eines normalen Rattenzahnes.
$d_1$ = schwach verkalktes Dentin, $d_2$ = stark verkalktes Dentin.

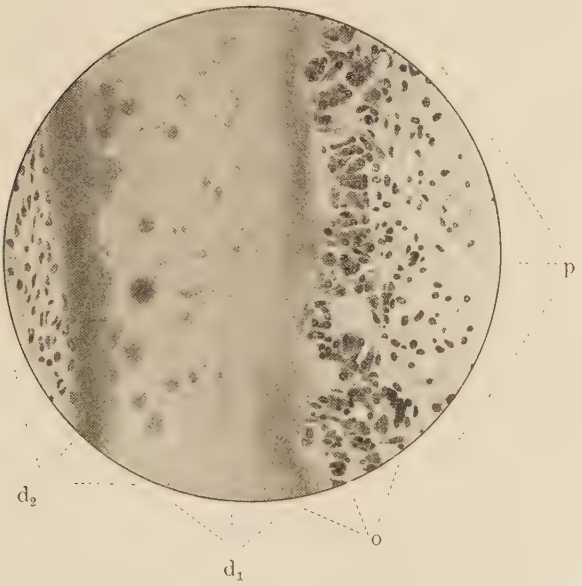



Abb. 19.
Längsschnitt durch den Zahn einer gleichalterigen, parathyreoidektomierten Ratte.
p = Pulpa, o = Odontoblastenschicht.

Was Toyofuku bezüglich der sogenannten Dentinkugeln und der konvexbuchtigen Begrenzug des verkalkten gegenüber dem unverkalkten oder teilweise verkalkten Dentin sagt, ist für keinen Fall als Norm aufzustellen, sondern ist bei dem normalen Zahn ebenso wie bei dem Zahn des parathyreopriven Tieres zu beobachten. Die von Toyofuku als Beweis gebrachten Bilder wirken auch dafür keinesfalls überzeugend.

Schmelz. Über den Schmelz und das Schmelzepithel kann ich nur von makroskopischen Beobachtungen berichten, was an an anderer Stelle illustriert geschieht; mikroskopisch lassen meine Schnitte hinsichtlich des Schmelzes keine Schlüsse zu, da bei der Entkalkung aller Schmelz zerstört wird.

Mahlzähne. Eine eklatante Veränderung der Mahlzähne der parathyreopriven Tiere kann ich, obwohl ich fast ausschließlich junge Tiere (14 Tage bis 4 Wochen) zur Operation benutzte, ebenfalls nicht nachweisen, wenigstens bei objektiver Beobachtung; denn es sind bei den jungen, operierten Tieren, die spätestens 3 Monate nachher zum Exitus kamen, noch keine ausgeprägten Differenzen in den Mahlzahnschnitten wahrzunehmen.

Röntgenbilder. Die Beurteilung der Röntgenbilder ist, wie die Ausführung derselben, von Toyofuku ebenfalls sehr schön wiedergegeben; jedoch kann ich mich mit den Ansichten Toyofukus hinsichtlich der Bewertung dieser Resultate keinesfalls einverstanden erklären. Es sprechen, selbst bei dem genauesten Einhalten aller erdenklichen Vorsichtsmaßregeln bei den Aufnahmen verschiedener Bilder und deren Lesung so viele Momente mit, daß niemals ein rein objektiver Schluß, geschweige denn eine solch präzise Beurteilung der Zähne zulässig ist.

## Physiologische Bedeutung der Thymusdrüse.

Erst die allerneueste Zeit brachte uns einige positive Kenntnisse über die Thymusdrüse in den Arbeiten von Basch, Klose-Vogt und Matti. Bevor ich auf die erhobenen Befunde bezüglich Zahn- und Kieferentwicklung näher eingehe, will ich mich kurz über den Thymus im allgemeinen äußern, soweit es für das Verständnis der damit zusammenhängenden Knochen-, Kiefer- und Zahnanomalien erforderlich ist.

Über die physiologische Bedeutung des Thymus ist man zu einem einheitlichen Resultate auch nicht gekommen. Nach Klose und Vogt kann man als Folge des Thymusausfalles von einer „Säurevergiftung“ des Organismus reden, wodurch das Skelettsystem einen verminderten Knochenbau oder einen vermehrten Abbau er-

fährt. Auch Nervensystem und Gehirn leiden unter dieser hypothetischen Säurevermehrung. Basch hat in Anbetracht der gleichartigen Beziehungen zwischen Thymus und Knochensystem einerseits und Thyreoidea und Knochensystem anderseits auch die Epithelkörperchen in eine ätiologische Reihe mit dem Thymus geteilt: er behauptet, die infolge Thyreo- und Parathyreoidektomie erzeugte Tetanie sei gleich der nach der Thymektomie auftretenden Tetanie. Es sei daher das Epithelkörperchen nicht allein für die Tetanie verantwortlich zu machen, sondern eine Gruppe „verwandter (branchiogener) Organe", allen voran die Thymusdrüse.

Ich habe unter Kloses gefälliger Hilfe Hunde und Ratten operiert. Die Hunde wurden am 10. Lebenstag operiert, da die Drüse in der Zeit bei den Hunden die physiologisch-maximale Entwicklung zeigt.

Es stellte sich heraus, daß die Thymusdrüse im Haushalt des Organismus von allgemeiner lebenswichtiger Bedeutung ist, ihre vollkommene Entfernung zur Zeit ihres physiologisch-maximalen Wachstums hat den Tod zur Folge. Der Tod tritt nicht unmittelbar im Anschluß an die Exstirpation auf, sondern leitet sich ein, nachdem das Organ physiologischer Weise der minimalen Rückbildung verfallen ist. Der Thymustod ist ein chronischer allgemeiner Gewebstod mit Vorherrschen der Knochen- und Gehirnadynamie.

Die Thymektomie erzeugt ein spezifisch thymektogenes Knochenleiden. Das Skelettsystem bleibt im ganzen Wachstum hypoplastisch, zwerghaft. Die Knochen werden atrophisch und je nach der Entwicklungsstufe biegsam oder brüchig. Die Ursache ist der Mangel an ungelöstem Kalk, der im Knochensystem der thymektomierten Hunde um mehr als die Hälfte vermindert ist. Als einheitliche Grundlage der Knochenstörungen ist eine vermehrte Säureüberladung des Organismus anzusehen.

Die histologischen Störungen charakterisieren sich in einer herabgesetzten Produktionsenergie und in Veränderungen der endochondralen Ossifikation. Der wuchernde Knorpel ist oft hochgradig und unregelmäßig verbreitert, die präparatorische Verkalkungszone kann ganz fehlen. Die Markgefäße dringen unregelmäßig an der Knorpelzone vor; es kommt zur Bildung von sog. Faserknorpel. Oft ist der Schaft von einem Mantel von osteoidem Gewebe umgeben. Spontanfrakturen werden beobachtet.

Bei den thymektomierten Tieren ergab sich ferner, daß auch andere innere Drüsen durch den Thymusausfall in Mitleidenschaft gezogen werden; teils sind sie vikariierend, teils antagonistisch beeinflußt. Die Versuche mit Drüsenfütterung und Extraktinjektionen schlugen fehl; es kommt nur erst Autoplastik in Betracht.

### Thymusdrüse und Dentition.

Ich konnte die Schädel der thymuslosen Hunde studieren. Es handelt sich hier als Prototyp um zwei Hunde desselben Wurfes, geboren am 28. Oktober 1911. Während das eine Tier am 14. November 1911 thymektomiert wurde, diente das andere als Kontrolltier. Der operierte Hund starb am 9. April 1912, während das Kontrolltier am 18. April 1912 getötet wurde. Der Schädel des Kontrolltieres ist im ganzen stärker entwickelt, die Kiefer sind mehr gestreckt als beim thymuslosen Hund (Abb. 20).

Abb. 20.
Schädel des Normaltieres. Schädel des thymektomierten Tieres; es ist im ganzen kleiner und schwächlicher.

Sowohl die vorhandenen Milch- wie bleibenden Zähne sind bei dem Normaltier weit stärker ausgebildet. Die Zähne des Normaltieres sind viel massiger. Auch ist bei dem Thymushund eine deutliche Verzögerung der Dentition wahrzunehmen. Es sind in der Front noch sämtliche Milchschneidezähne vorhanden, und die bleibenden erst gerade im Durchbruch. Am Kontrolltier sind nur noch zwei spärliche Reste von Milchzähnen; die bleibenden Schneidezähne sind bereits alle, und zwar weit stärker und kräftiger als die bei Thymushund durchbrechenden, entwickelt. Bei dem operierten Tiere ist der sehr schmächtige Milcheckzahn noch vorhanden und der bleibende kaum in Anlage zu sehen, während bei dem Kontrolltier schon neben dem starken Milcheckzahn ein massiger, bleibender Eckzahn durchgebrochen ist. Auch an Bikuspidaten sind bei dem

operierten Tier noch zwei Milchzähne vorhanden, während bei dem Kontrolltier die drei bleibenden Prämolaren vorhanden sind und nur einseitig noch der Rest eines Milchzahnes. Die Molaren sind bei dem operierten Tiere bedeutend schwächer als bei dem Normaltier. Die Differenzen sind im Unterkiefer am deutlichsten. Während bei dem Normaltier nur mehr ein Milchmolar und Milchbikuspidat mit bereits makroskopisch sichtbar resorbierter Wurzel neben den bleibenden Zähnen zu sehen sind, sind bei dem Thymushund nur erst die bleibenden Schneidezähne durchgebrochen, während wir sonst nur Milchzähne haben.

Abb. 22.

Kiefer der thymektomierten Hunde mit deutlich verringerter Dentition u. schwächeren Zähnen.

Normale Kiefer.

Es ist zweifellos eine Beeinflussung der Zahn- und Kieferentwicklung durch die Thymusdrüse erwiesen; dafür sprechen klar und deutlich die verzögerte Dentition sowie die sehr schwach angelegten Zähne (Abb. 21), die schon makroskopisch auf quantitative Änderungen gegenüber den Normalzähnen schließen lassen. Die mikroskopische Analyse ergab aber keine bedeutenden histologischen Unterschiede zwischen den Zähnen der Normaltiere und der thymektomierten Hunde. Nur ließen die Schnitte noch deutlicher die Verschiedenheit der Formen und Größen erkennen. Die hier eingefügten Photogramme der Schnitte (Abb. 22) zeigen uns eklatant die bedeutend breiteren Markräume (Pulpen) in den Wurzeln der

operierten Tiere und geben uns klar den breiteren Wurzelwinkel wieder, für den ich vorläufig eine Erklärung nicht abgeben kann. Die chemischen Analysen folgen später.

Auch an jungen Ratten wurde Thymusexstirpation vorgenommen; aber auch hier wies die feinere Struktur der Zähne keine Differenzen auf; nur makroskopisch waren Größendifferenzen zu erkennen.

## Hypophysenfunktionen.

Die Arbeiten von Aschner, Cushing und Caselli, die kritischen Berichte von B. Fischer und in den allerjüngsten Tagen

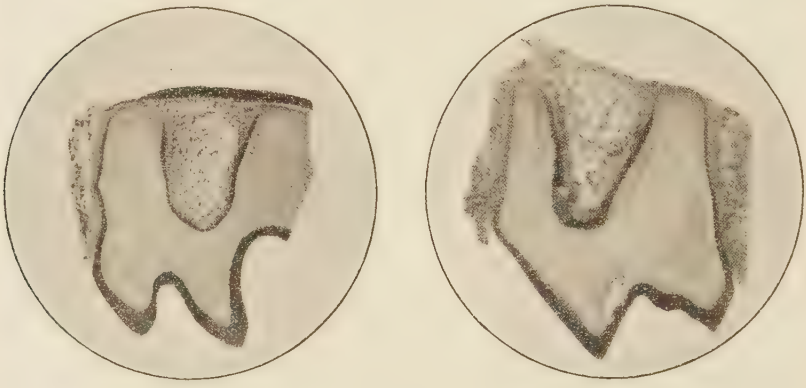


Abb. 22.

Mikrophotogramm des Zahnschnittes des thymektomierten Hundes. Mikrophotogramm des Zahnschnittes des Normaltieres.

die von Ascoli und Legnani sind die für uns in Betracht kommenden Arbeiten über die Hypophyse; die Resultate der Forscher orientieren uns über die Funkionen der Drüse.

Diese Drüse besteht aus zwei vollkommen different zusammengesetzten Teilen, dem vorderen, wirklich drüsigen und dem hinteren nervösen Teil. Fischer behauptet, daß bei der Knochenbildung und Entwicklung nur der Vorderlappen, der drüsige Teil, ätiologisch beteiligt ist, was ja auch Hohenegg, v. Eiselsberg und Kocher bestätigen.

Bei den Tierversuchen wurde die Operation zum Teil auf pharyngealem Wege durch den Keilbeinkörper hindurch, zum Teil auf tempero-parietalem Wage vorgenommen, unter Lüftung des Schläfenlappens. Während Aschner behauptet, die Hypophyse gehöre nicht zu den lebenswichtigen Organen, haben Ascoli und Legnani

nach Totalexstirpation den Tod der Tiere beobachtet. Im übrigen ergaben ihre Forschungen gleiche Resultate.

Bereits zwei Monate nach der Operation ist zwischen Hypophysentier und Kontrolltier eine so gewaltige Größendifferenz, daß man sie nie für gleichalterig und von gleichem Wurfe stammend hält; der operierte Hund wird immer fettleibiger, träger und stupider gegenüber dem Normaltier. An den Knochen sind bedeutende Veränderungen zu verzeichnen. Die Epiphysen kommen bei dem hypophysenlosen Tiere nie zum Verschluß. Bezüglich des Geschlechtstriebes sei bemerkt, daß er bei dem hypophysipriven Tier auf ein Minimum herabgesetzt ist; die männlichen sowohl wie die weiblichen Tiere sind außerhalb der Brunst vollkommen indifferent. Eine Gravidität kommt nie zustande und eine bestehende wird durch die Hypophysenexstirpation unterbrochen. Der Obduktionsbefund ergab schließlich tiefgehende Veränderungen in der Gruppe der endokrinen Drüsen: Thymus, Schilddrüse, Nebenniere. Nach Habitz und Lubarsch soll auch das Pankreas in Mitleidenschaft gezogen werden. Bei all diesen Erscheinungen handelt es sich lediglich um die Exstirpation des Vorderlappens der Drüse, während die Exstirpation des Hinterlappens keinerlei Ausfallserscheinungen zeitigt. Über die Wirkung von Hypophysenfütterung, Hypophysenextraktinjektionen, Hypophysentransplantationen liegen zwar zahlreiche Beobachtungen vor, jedoch sind die Resultate noch keine einheitlichen, oft sich widersprechende, so daß sich darüber nichts Positives sagen läßt.

### Der Einfluß der Hypophyse auf die Dentition.

Die nach Hypophysenexstirpation beobachteten schweren Allgemeinschädigungen lassen von vornherein Störungen der Dentition erwarten. Es interessieren uns ganz besonders die sowohl von Aschner als auch die von Legnani und Ascoli beobachteten Fälle. Während bei dem normalen Hund in der Regel im 4. bis 5. Monat der Zahnwechsel statt hat, persistiert bei dem hypophysenlosen Tier das Milchgebiß mindestens bis zum 12. resp. 13. Monat, nach Aschner sogar zeitlebens. Er beobachtete an kleinen, operierten Tieren, daß gegen Ende des ersten Lebensjahres hinter dem Milchgebiß einzelne bleibende Zähne (Schneide- und Eckzähne) hervortraten, so daß dann eine doppelte Zahnreihe bestand; dabei saßen die Milchzähne vollkommen fest. Ich füge hier einige Bilder ein, die uns sowohl hinsichtlich der Größenverhältnisse zwischen operiertem und Kontrolltier (Abb. 23), als auch ganz besonders bezüglich der Schädeldifferenzen (Abb. 24) und der Dentition genügend

informieren. Wir sehen da deutlich beim operierten Tier neben den Milchzähnen bleibende Zähne, zwar nur weit spärlicher als beim gleichaltrigen (16 Monate) Normaltier und auch in der Form bedeutend differierend. Ich bat Herrn Prof. Ascoli um gefällige Überlassung seines Materiales für meine Studien, und er stellte mir gütigst die gewünschten Skeletteile und Photogramme zur Verfügung (Abb. 25). Zur Krankengeschichte sei kurz bemerkt: Der Hund wurde im Februar 1910 operiert, hat die Operation gut überstanden; seitdem wurden erhebliche Störungen beobachtet.

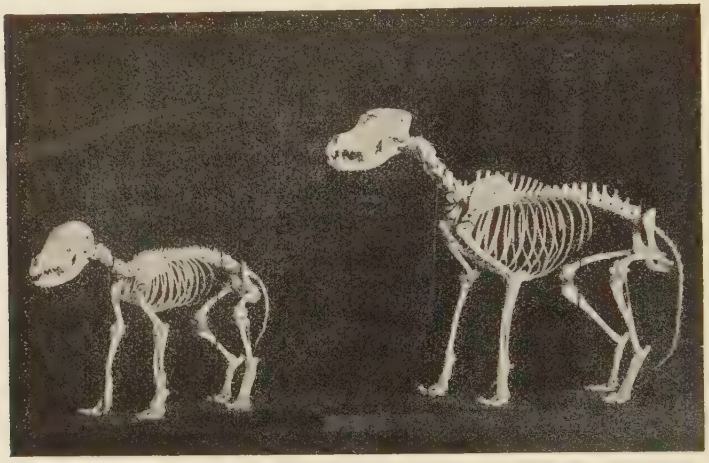


Abb. 23.
Gleichalteriges hypophysenloses Tier. Normaltier.

Das Tier wurde furchtsam; es zeigte sich deutlich geistige Schwäche gegenüber dem Kontrollhund. Tod erfolgte im April 1911. Die Autopsie ergab ein mikroskopisches Stückchen restierender Hypophyse.

Schon makroskopisch fällt die außerordentliche Größendifferenz der Schädelknochen der beiden gleichalterigen Tiere ins Auge (Abb. 26). Bezüglich der Dentition schreibt mir Herr Professor Ascoli, daß im letzten Sommer, als die Tiere ungefähr jährig waren, die Unterschiede am markantesten hervortraten. Er sagt: „Freilich sind die Unterschiede nicht mehr wie im vorigen Sommer, als das Kontrolltier bereits nur mehr permanente, das operierte nur Milchzähne besaß.“ Leider wurden Aufnahmen damals nicht angefertigt. Aber immerhin sind auch jetzt noch deutliche Unterschiede zu erkennen, sowohl was die Zahl der Zähne als auch ihre

Form betrifft (Abb. 27). Das hier angefertigte Röntgenbild und die Zahnfarbe ließen auf Strukturdifferenzen schließen, aber die mikroskopischen Untersuchungen gaben nicht die erwarteten histo-

Hypophysenloser Hundeschädel.

Schädel des gleichalterigen Normaltieres.
Abb. 24.

logischen Differenzen. Es ist der feinere histologische Bau trotz des Unterschiedes in der äußeren Form der Zähne derselbe geblieben; nur die chemische Analyse der Kiefer sowie der Zähne ergab einige feine Unterschiede, die ich weiter unten anführe. Um die auffallende Differenz in den äußeren Formen und der Größe klar zum Ausdruck zu bringen, füge ich noch einige Aufnahmen

von Schnitten ein (Abb. 28 u. 29), die ich von gleichen Zähnen in der gleichen Stärke angefertigt und in gleicher Vergrößerung aufgenommen habe.

## Keimdrüsen und Dentition.

Eine „chemische“ Beinflussung von Körperfunktionen durch Produkte der Keimdrüsen kennt man schon sehr lange. Von wissenschaftlicher Bedeutung wurde jedoch erst diese „innere Sekretion“ der Keimdrüsen durch die Mitteilungen von Brown-Séquard über die Wirkung der Hodenextrakteinspritzungen. Seitdem

Abb. 25.
Normaltier. Hypophysenloses Tier.
(Aus der Münch. med. Wochenschr., 59. Jahrg., Nr. 10, nach Ascoli und Legnani.)

sind zahlreiche Experimente zur Aufklärung gemacht worden, deren Resultate die inneren Sekretionsvorgänge zwar als sicher bestehend bestätigen; im einzelnen bedarf es aber noch einer genaueren Analysierung, um über die Details der Vorgänge ein präzises Urteil abgeben zu können.

Löwy und Steinlin nahmen mit Erfolg Hoden- und Ovarialsubstanzfütterungen vor. Steinlin beobachtete nach Einspritzung von Extrakt aus Eierstöcken, Plazenten und Gebärmutterschleimhaut bei jungfräulichen Kaninchen ein Wachstum der Brustdrüsen. Auch Transplantationsversuche zeitigten Erfolge. Sie wurden schon 1849 von Berthold ausgeführt. In neuester Zeit hat sich namentlich Nußbaum darum verdient gemacht durch seine Versuche an Fröschen.

Wesentliche Aufklärung über die Physiologie der Keimdrüsen brachte uns die Klimsche Beobachtung der Ausfallserscheinungen nach Kastration. Die Folgezustände der Kastration sind, soweit sie für unsere Aufgabe in Betracht kommen, folgende:

1. Verlust der Zeugungsfähigkeit, Entwicklungshemmung der sekundären Geschlechtscharaktere (Barthaare, Schamhaare, Brustwarzen, Milchdrüsen). Interessant und erwähnenswert sind hier die Tierversuche von Stürgis, der feststellte, daß innerhalb der nächsten 8 Tage nach der Kastration eine Zeugungsfähigkeit im Bereiche der Möglichkeit liegt.

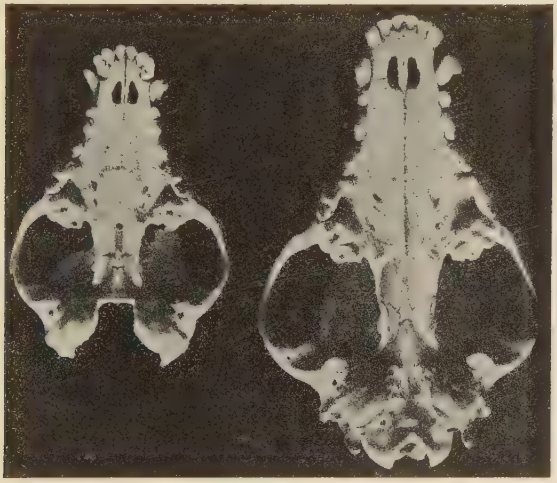


Abb. 26.

Oberkiefer des hypophysenlosen Tieres. Oberkiefer des Normaltieres.

2. Ausbleiben der Stimmenmutation, falls die Kastration vor Eintritt der Geschlechtsreife vorgenommen wird.

Dupuytren, Meckel und Gruber führen dies auf eine Verkleinerung des Kehlkopfes zurück; Dupuytren findet diesen beim Kastraten um ein Drittel verkleinert.

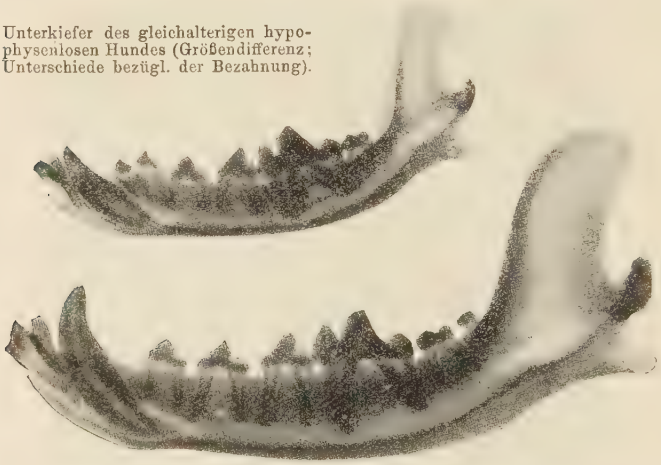
3. Welk- und Schlaffwerden der Haut mit blassem, gelblichem Schein, ein Symptom, das Worch besonders bei den Skopzen beobachtete. Im Alter wird der Leib groß, die Beine dick und ödematös und der Gang schwerfällig; enormer Fettansatz.

4. Verminderung des Nahrungsbedürfnisses. Der Harn enthält weniger Harnstoff und andere Umsatzprodukte der stickstoffhaltigen Substanzen. Nach Curatulo ging nach Kastration die Ausschei-

dung von Phosphorsäure auf die Hälfte zurück, und er führt auf diesen Umstand die günstigen Erfolge durch Kastration bei Osteomalacie zurück, die auch Velitz und Fehling beobachtet haben.

5. Nach Sellheim wird die Verknöcherung der Epiphysenscheiben an den Extremitätenknochen und der Knochennähte verzögert; die Knochen wachsen daher länger, weil die Verknöcherung der Knorpelschichten ihrem Wachstum später als bei unversehrten Wesen Halt gebietet.

6. Nach Gall übt sie einen Einfluß auf die Schädelbildung und das Gehirn aus, Weiß hat eine Beeinflussung des Nerven-



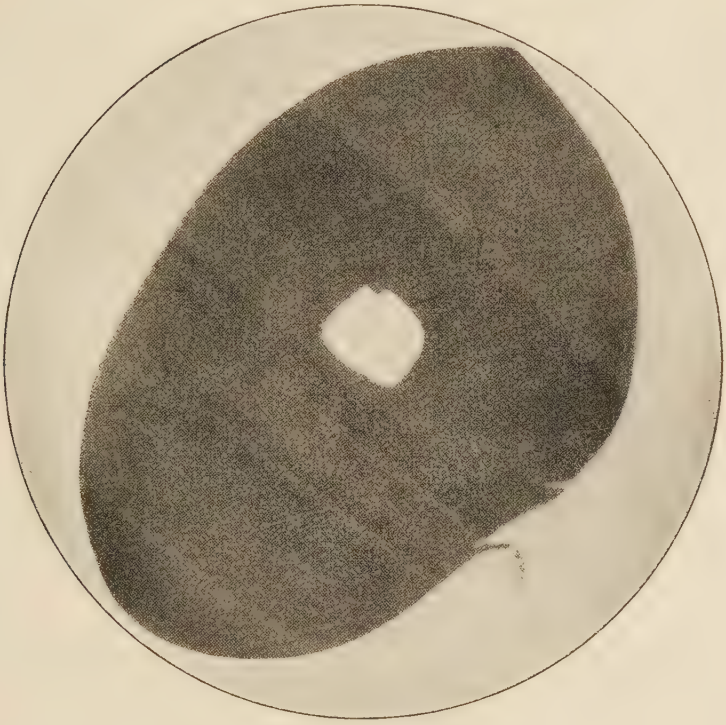
Unterkiefer des gleichalterigen hypophysenlosen Hundes (Größendifferenz; Unterschiede bezügl. der Bezahnung).

Unterkiefer des normalen Hundes.
Abb. 27.

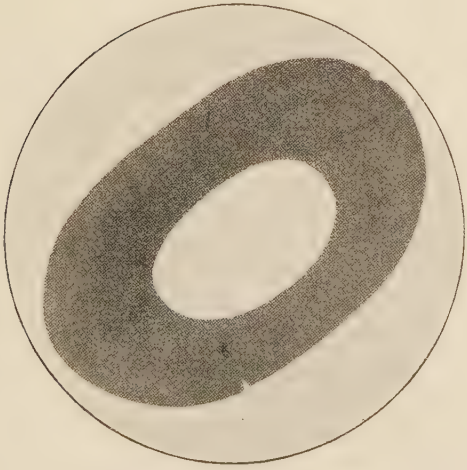
systems beobachtet, die sich äußerte in Reizbarkeit, mangelnder Willensenergie und melancholischer Stimmung.

7. Über das Wachstum der Haare gehen die Berichte der einzelnen Autoren auseinander. Nach Pelikon bleibt das Wachstum der Haare im Gesicht, in den Achselhöhlen und an den Geschlechtsteilen entweder ganz zurück, oder die Haare sind kurz, dünn und flaumähnlich, wenn die Kastration vor der Geschlechtsreife erfolgt, Der Bartwuchs bleibt aus; dagegen ist das Kopfhaar reichlich. Seit Aristoteles kehrt mehrfach die Angabe wieder, daß Kastraten nie kahlköpfig werden.

Die Kastration von Tieren finden wir schon bei den alten Ägyptern erwähnt. Sie wurde nach Bas durch Zermalmen, Zerstoßen und auf blutigem Wege ausgeführt. Bei manchen Tierarten



Schnitt vom Zahne des Kontrolltieres.



Schnitt vom gleichen Zahne des hypophysenlosen Tieres.
Abb. 28.

hat sich die Kastration bis in unsere Zeit erhalten; sie wird angewandt, um: erstens den physiologischen Geschlechtsreiz zu beseitigen und so die Tiere, namentlich die männlichen Pferde und Rinder, zur Arbeit brauchbar zu machen; zweitens besseres und wohlschmeckenderes Fleisch zu erzielen und dem Fleisch den Geschlechtsgeruch zu nehmen; drittens bei Kühen die Qualität der Milch zu verbessern und die Dauer der Laktation zu verlängern.

Sellheim, der junge Hähne kastrierte, sah ihre Kämme und Läppchen nicht nur nicht wachsen, sondern kleiner werden als vorher, während das Federkleid der kastrierten Tiere ein weit

Abb. 29.

Mikrophotogramm des gleichen Molarenschnittes vom zugehörigen Normaltier.

Molarenschnitt des hypophysenlosen Tieres.

reicheres ist als bei Normaltieren. Von ganz besonderem Interesse sind für uns auch noch die Untersuchungen Röhrigs über das Verhalten der Geweih- und Gehörnbildung. Angeborene völlige Atrophie der Zeugungsorgane hat vollständige Geweihlosigkeit zur Folge; ebenso Kastration eines jugendlichen männlichen Tieres.

Es war dies für mich eine Veranlassung, auch hinsichtlich der Zähne, die doch gleichfalls ektodermalen Ursprungs sind, zu untersuchen, ob nicht auch innersekretorische Zusammenhänge mit den Keimdrüsen bestehen. Ich hielt das Landedelschwein für ein besonders geeignetes Beobachtungstier und wandte mich darauf an verschiedene Gutsbesitzer mit größeren Schweinezüchtereien, die mir gestatteten, die Tiere zu besichtigen und mir auch behilflich waren, mittels Schublehre die ziemlich schwierigen Messungen vorzunehmen. Während ich in der Literatur nirgends etwas über das Gebiß der Kastraten finden konnte, bestätigten die Ökonomen meine Vermutungen bezüglich einer tatsächlichen Beeinflussung der Dentition durch die Kastration. Es ist dem Landwirt ganz geläufig, daß die Entwicklung des Gebisses des „geschnittenen“ Tieres im allgemeinen

und speziell des männlichen Schweines sichtlich zurückbleibt, was sich an den sogenannten Hauern besonders deutlich bemerkbar macht. Zur genaueren Orientierung lasse ich die Messungsresultate folgen, die ich an kastrierten und normalen Tieren gleichen Alters, die im gleichen Futter stehen, vorgenommen habe. Sie haben gleichfalls den vermuteten Einfluß der Keimdrüsen auf die Dentition bestätigt. Aufnahmen zu machen war mir bei den unruhigen Tieren leider nicht möglich.

Resultate:

Die Messungen der Hauer ergaben:

Beim männlichen Normaltier (12 Monate alt):

| | |
|---|---|
| Oberkiefer . . . . . | 13,2 mm |
| Unterkiefer . . . . . | 9,3 mm. |

Beim gleichalterigen männlichen Kastraten (12 Monate alt):

| | |
|---|---|
| Oberkiefer . . . . . | 7,2 mm |
| Unterkiefer . . . . . | 2,0 mm |
| Oberkiefer (Hauer) . . . . . | 7,0 mm. |

Bei drei weiteren gleichalterigen ($7^1/_2$ Monate alt):

| | |
|---|---|
| Normaltier, Oberkiefer (Hauer) . . . . . | 6,8 mm |
| „ „ „ . . . . . | 5,9 mm |
| Kastrattier, „ „ . . . . . | 2,0 mm |
| Normaltier (8 Monate alt), Oberkiefer (Hauer) | 9,3 mm. |

Auch beim männlichen Kaninchen habe ich die Hoden exstirpiert, um ihren Einfluß auf die Regeneration frakturierter Zähne konstatieren zu können. Sie sind mir jedoch alle vorzeitig mit ihren Kontrolltieren einer Epidemie erlegen. Über die Resultate bei kastrierten Ratten kann ich nur berichten, daß die Zähne in der äußeren Form kleiner angelegt sind als bei den Normaltieren; die feinere Struktur aber weist auch mikroskopisch keine Veränderungen auf.

## Zur Chemie der inneren Drüsen.

Von vielen Organen weiß man es heute mit Gewißheit, daß sie auf chemische Weise andere Teile des Organismus beeinflussen. Es ist vorauszusehen, daß man diese Eigenschaft allmählich auch bei all jenen Bestandteilen der Organismen erkennen wird, bei welchen sie jetzt noch zweifelhaft ist. Wenn diese Wirkungen vielfach auch nur gewissermaßen im Nebenberuf ausgeübt werden, so sind sie darum doch nicht weniger bedeutsam. So darf z. B. die chemische Bedeutung des Knochengewebes, in dem man gewöhnlich nur ein Gerüst erblickt, nicht unterschätzt werden. Es kann zwar so aus-

sehen, als sollten mit diesen Worten nur offene Türen eingerannt werden, wenn sie zu einer Zeit ausgesprochen werden, in der von so vielen Forschern die Probleme der inneren Sekretion behandelt werden. Aber dem ist entgegenzuhalten, daß das Gebiet der inneren Sekretion nur einen Teil des Gesamtgebietes umfaßt. Denn manche wichtige chemische Arbeit besteht nicht darin, daß von einer Zelle oder einem Gewebe ein Stoff ausgesandt wird, daß ein Hormon dieselbe verläßt und außen seine Arbeit leistet, sondern darin, daß Stoffe davon aufgenommen werden und so deren Tätigkeit in den übrigen Teilen des Organismus vereitelt wird. Das bekannteste Beispiel hierfür ist wohl der intrazelluläre Verlauf mancher wichtiger chemischer Betätigungen der Leukozyten.

Ein Einblick in diese chemischen Haupt- oder Nebenwirkungen ist für den Forscher deshalb von Wichtigkeit, weil er damit manche Folge einer mangelnden oder falschen Funktion eines Organs und manche Folge einer Entfernung desselben verstehen lernen kann.

Daß die Blutdrüsen für den chemischen Betrieb im wachsenden Säugetierorganismus von ganz hervorragender Bedeutung sind, hat sich gezeigt, seitdem es gelungen ist, diese Organe beim jungen Tiere restlos zu entfernen. Aber selbst in großen Zügen ist leider bis jetzt der Weg noch vielfach unbekannt, auf welchem die Drüsen in den Chemismus des Aufbaues eingreifen. Man ist auf tastende Arbeitshypothesen angewiesen, wenn man sich ein Bild davon machen will.

Im Gegensatz zu den Ungewißheiten bei der Dynamochemie, wie die angedeutete chemisch-physiologische Seite des Problems im Anschluß an Fränkel bezeichnet werden möge, ist für die deskriptive Biochemie, d. h. für den chemisch-anatomischen Teil, schon mancherlei gesichert. Wir wollen hier auf die deskriptive Chemie nicht weiter eingehen, nicht etwa, weil sie für den Forscher von geringerer Bedeutung ist; denn sie ist die Basis für die Dynamochemie. Die Bedeutung der Thyreoidea z. B. für den Jodstoffwechsel wurde auch erst erkannt, als Baumann bei einer genauen Analyse deren auffallend hohen Jodgehalt gefunden hatte.

Der außerordentlich hohe Gehalt des Thymus an phosphorhaltigen organischen Substanzen, Nukleinverbindungen, wird auch bereits für die Erklärung der Thymusfunktionen herangezogen.

Es liegt aber nicht, wie schon oben gesagt, im Rahmen meiner Arbeit und im Bereich meines Könnens, auf die deskriptive Biochemie der einzelnen Blutdrüsen näher einzugehen. Wer sich dafür interessiert, findet bei Baumann, Liesegang (Klose-Vogt), R. Hirsch, J. Biedl die eingehendsten neuesten Resultate.

Meine Aufgabe ist es in erster Linie, die Knochen und Zähne der gesunden und operierten Tiere zu analysieren, um durch vergleichende Studien event. Aufklärungen bringen zu können. Die Höchster Farbwerke haben mir in liebenswürdigster Weise genaueste Analysen angefertigt; allerdings ist es mir nur erst möglich, über die Befunde bei thymektomierten und hypophysipriven Hunden und deren Kontrolltieren zu berichten.

Ich füge hier die Resultate der Analysen ein (siehe umstehende Tabelle).

Schon auf den ersten Blick ergibt sich, daß die Differenzen, sowohl bezüglich der Knochenasche überhaupt, als auch bezüglich der einzelnen Salze bei dem thymektomierten Tiere, im Vergleich zu seinem Kontrolltier, weit größer sind, als beim hypophysenlosen Hunde, im Vergleich zum zugehörigen Normaltiere. Es wird uns also bei unseren chemischen Betrachtungen hauptsächlich die Beeinflussung des Organismus durch den Thymus beschäftigen. Über die Morphologie ist bereits vorher das Wissenswerteste berichtet. Genauere Details finden sich bei Klose-Vogt. Hier sei nur noch ein Blick aus rein chemischer Perspektive darauf geworfen.

Für die deskriptive Chemie dieser Knochen ist das wichtigste deren Armut an Asche, also an Knochenerde. Nicht allein wiegt der ganze Knochen weniger als der entsprechende eines normalen Tieres, sondern auch in gleich großen Stücken, wenn man also im Anschluß an die Witzelschen Forderungen das Volumen an Stelle des Gewichtes setzt, ist der Kalkgehalt auffallend gering.

Bei einem Hunde, der wenige Tage nach der Geburt thymektomiert worden war, hatte der Femur nach 2 Monaten eine Länge von 10,4 cm erreicht; beim Kontrollhund hatte er 13,2 cm. — Während in 100 g eines vollkommen getrockneten normalen Knochens 65 g Knochenerde vorhanden sind, enthielten diese bei zwei thymektomierten Hunden nur 32 und 34 g, also die Hälfte. — Daß die beobachtete Brüchigkeit, in anderen Fällen die Biegsamkeit der Knochen, damit im Zusammenhang steht, ist zweifellos. Zunächst scheint es ja allerdings, als müßten die Ursachen für diese Zustände durchaus verschieden sein. In Wirklichkeit sind es aber doch nur verschiedene Phasen des gleichen fortschreitenden Vorgangs. Nimmt man an, daß von gewissen Stellen aus, z. B. von den im Röntgenbild und den im Knochenlängsschnitt sichtbaren Zysten aus, eine Entfernung des Erdgehalts erfolge, so sind zu einer gewissen Zeit nur dünne kalkhaltige Wände vorhanden. Diese sind brüchig, wie eine Eischale wegen ihrer Dünnigkeit brüchig ist. Befreit man eine Eischale durch Säurebehandlung vom Kalk, so wird sie biegsam,

| Material | | Menge in g | Feuchtigkeit % | Organ. Subst. exkl. Fett % | Fettätherextrakt % | Eisenphosphat % | Kalziumkarbonat % | Magnesphosphat % | Kalziumphosphat % | Nicht näher bestimmte Bestandteile % | Knochenasche % | In 100 g Knochenasche | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | | | $FePo_4$ | $CaCo_3$ | $Mg_3(PO_4)_2$ | $Ca_3(PO_4)_2$ |
| Schenkelknochen | Kontrollhund zum thymektom. Tier | 29,3000 | 24,270 | 28,357 | 14,140 | 0,500 | 2,843 | 0,827 | 28,600 | 6,342 | 33,230 | 1,500 | 8,550 | 2,480 | 86,050 |
| | Thymektomierter Hund | 9,8500 | 50,770 | 10,287 | 18,870 | 0,176 | 1,706 | 0,353 | 17,640 | 0,198 | 20,070 | 0,880 | 8,490 | 1,760 | 87,870 |
| Zähne | Kontrollhund zum thymektom. Tier | 1,1630 | 6,706 | 22,497 | 0,290 | 0,266 | 5,984 | 1,401 | 62,476 | 0,380 | 70,500 | 0,380 | 8,590 | 1,980 | 88,610 |
| | Thymektomierter Hund | 0,7545 | 8,610 | 22,207 | 0,260 | — | 5,728 | 1,043 | 61,815 | 0,333 | 68,920 | — | 8,310 | 1,510 | 89,700 |
| Kieferknochenstück | Kontrollhund zum hypophysenlos. Tier | 11,5000 | 9,250 | 28,850 | 0,850 | 0,181 | 7,394 | 1,346 | 51,810 | 0,319 | 61,050 | 0,290 | 12,110 | 2,200 | 84,860 |
| | Hypophysenloser Hund | 2,7500 | 9,900 | 28,900 | 0,700 | 0,070 | 7,280 | 1,338 | 51,531 | 0,281 | 60,500 | 0,115 | 12,033 | 2,211 | 85,175 |
| Zähne | Kontrollhund zum hypophysenlos. Tier | 1,7655 | 9,650 | 20,000 | 0,300 | — | 6,140 | 2,793 | 60,584 | 0,533 | 70,050 | — | 8,760 | 3,987 | 86,486 |
| | Hypophysenloser Hund | 0,9980 | 9,720 | 20,140 | 0,250 | — | 6,040 | 2,758 | 60,290 | 0,802 | 69,890 | — | 8,642 | 3,948 | 86,250 |

ebenso wie ein für die histologische Technik durch Entkalkung vorbereiteter Knochen. Dies ist nun auch bei den biegsam gewordenen Knochen der thymektomierten Hunde der Fall. Selbstverständlich können auch die verschiedenen Teile des gleichen Knochens zu gleicher Zeit weich und brüchig sein.

Einen besonders großen Wert haben die Chemiker auf das Verhältnis des kohlensauren zum phosphorsauren Kalk in der Asche der normalen und pathologischen Knochen gelegt. Unter normalen Verhältnissen enthalten 100 g derselben etwa 87 g dreibasisch phosphorsauren und 10 g kohlensauren Kalk. Bei einem 2 Monate alten thymektomierten Hunde waren die Zahlen 86,9 g und 8,8 g; bei einem anderen 88,0 g und 7,2 g. Das sind Unterschiede, die vollkommen im Bereich der normalen Schwankungen liegen. Denn nach den Erfahrungen, welche die Knochenmehlfabriken im großen machten, sind selbst beim gleichen Knochen die inneren Teile etwas phosphorsäurereicher als die kompakten äußeren Teile. — Es ist sehr bemerkenswert, daß auch bei anderen Knochenerkrankungen, bei welchen der Erdgehalt erheblich vermindert sein kann, z. B. bei Rachitis und Osteomalazie, dieses Verhältnis erhalten bleibt.

Da man hieraus etwas abgeleitet hat, was die gesamten gegenwärtigen Vorstellungen vom Abbau und Umbau im Knochensystem irreleitet, ist hierzu noch eine nähere Erörterung nötig: Der dreibasisch phosphorsaure und der kohlensaure Kalk sind in Wasser praktisch unlöslich; dagegen werden sie von vielen Säuren in lösliche Verbindungen übergeführt. Da andere Lösemittel im tierischen Organismus kaum in Betracht kommen, operierte eine frühere Generation von Forschern mit der naheliegenden Vorstellung, daß auch im Organismus Säuren die Kalklöser seien. Ob diese nun von Osteoblasten geliefert werden oder in anderen Fällen auf anderem Wege hinzutreten, war in rein chemischer Beziehung bedeutungslos. Man konnte mit der zuweilen in osteomalazischen Knochen gefundenen Milchsäure, man konnte aber auch mit der so reichlich vorhandenen Kohlensäure rechnen. Da führte 1894 Levy seinen Hauptschlag gegen jede Säuretheorie aus, indem er sagte: Wirkt verdünnte Milchsäure auf ein Gemisch von phosphorsaurem und kohlensaurem Kalk, so muß dasselbe, ehe nicht überhaupt alles gelöst ist, viel mehr von letzterem als von ersterem verlieren. Deren Verhältnis im Knochen würde also unter pathologischen Verhältnissen nicht die tatsächlich vorhandene Konstanz behalten können, wenn Säuren die Einschmelzung herbeiführten. Dieser Einwand hatte etwas Bestrickendes und beherrschte demzufolge seither die Ansicht der Knochenchemiker. Eine andere Erklärung wurde aber nicht gegeben.

— Einen Ausweg hätte die Theorie anbahnen können, welche Gaßmann 1910 aufstellte. Auch dieser fand bei seinen Analysen die Konstanz des Verhältnisses, nämlich:

beim normalen Knochen 1 Ca: 5,74 $PO_4$: 0,82 $CO_3$,
beim rachitischen Knochen 1 Ca: 5,8 $PO_4$: 0,88 $CO_3$.

Er vermutete deshalb, daß diese Verhältnismengen von Kalzium, Phosphorsäure und Kohlensäure in einem großen Molekül vereinigt seien, dem er die Formel:

$$\left[\begin{array}{c} (OPO_3Ca) \\ ( \quad ) \\ Ca\ (\ Ca\ )\ 3 \\ ( \quad ) \\ (OPO_3Ca) \end{array}\right] CO_3$$

gab. Folgerungen in bezug auf die Säuretheorien zog er jedoch selber nicht aus der Stabilität eines solchen ringförmig geschlossenen Moleküls. — Von Liesegang wurde ich darauf aufmerksam gemacht, daß es aber gar nicht nötig sei, so komplexe Verbindungen anzunehmen. Er zeigte mir, daß man auch für ein Gemisch von feingepulvertem phosphorsaurem und kohlensaurem Kalk solche Bedingungen schaffen kann, daß darin bei einer Säureeinwirkung das Verhältnis bestehen bleibt, und daß diese Bedingungen gerade jenen entsprechen, welche im tierischen Organismus vorhanden sind. Er schüttet das Pulvergemisch in ein Reagenzglas und läßt eine lösende Säure darauf wirken; hier gilt der Levysche Einwand. Dann schüttelt er dasselbe erst in einer starken Gelatinelösung auf, füllt damit ein Reagenzglas und läßt die Suspension zu einer Gallerte erstarren, und der Levysche Einwand gilt durchaus nicht mehr für die Wirkung einer eindringenden Säure. Denn diese muß, soweit sie gelangt ist, alles gelöst haben, den phosphorsauren Kalk nicht weniger als den kohlensauren. Der noch nicht gelöste Teil hat die alte Zusammensetzung. — Im Knochen erfüllt die Muttersubstanz der hier benutzten Gelatine, nämlich das chemisch ihr sehr nahestehende Kollagen, die gleiche Funktion. Daß in vivo die Säure nicht nur von einer großen äußeren Fläche aus einwirkt, sondern von all den Wänden der Kapillaren und Spalten aus, welche als innere Oberflächen zu betrachten sind, das ändert im Prinzip nichts an den physikalisch-chemischen Vorbedingungen. Man darf also mit Gewißheit behaupten, daß die Analysenbefunde bei rachitischen, osteomalazischen und thymektomierten Tieren nicht gegen die Säuretheorien sprechen.

Von Bestandteilen der Knochenerde ist nur noch das Magnesium von Interesse. Gaßmann hatte gefunden, daß die Zähne des

heutigen Menschen erheblich mehr von diesem Element enthielten als die widerstandsfähigeren Zähne der prähistorischen Menschen. Da er diese Steigerung auch im rachitischen Knochen fand, erblickte er im hohen Magnesiumgehalt ein Charakteristikum der pathologischen Veränderung.

Auch eine Anlyse von McCrudden wies darauf hin: In einem Fall von jugendlicher menschlicher Osteomalazie wurden im getrockneten Knochen gefunden 15,44% CaO und 0,57% MgO. Der zur Kontrolle daneben analysierte normale Knochen enthielt dagegen auf seine 28,85% CaO nur 0,14% MgO. Dem widersprechen aber die Resultate unserer Analysen vollkommen; sowohl die Knochen und Zähne der thymektomierten Tiere, wie auch der hypophysenlosen sind weit ärmer an phosphorsaurer Magnesia als die der zugehörigen Kontrolltiere.

Daß das Verhältnis von Asche zur organischen Substanz stark verschoben ist, ist selbstverständlich, nachdem von der Armut des Gewebes an Asche gesprochen worden ist. 100 g eines vollkommen getrockneten und entfetteten normalen Knochens enthalten durchschnittlich 35 g Organisches, von dem etwa $^3/_4$ Kollagen ist. Bei einem thymektomierten Hunde wurden 46,28 g gefunden, bei einem anderen 55,88 g. Es sind dies natürlich selbst beim gleichen Tiere schwankende Zahlen.

Liesegang bringt nach Widerlegung des Levyschen Einwandes die Armut an ungelösten Kalksalzen bei den thymektomierten Hunden in Beziehung mit einer gesteigerten Säurewirkung.

Beim Suchen nach der Art der Säure, welche infolge der Thymektomie zu verstärkter Wirksamkeit kommen könnte, macht er auf den außerordentlich großen Gehalt des Thymus an gewissen organischen Phosphorsäureverbindungen, den Nukleinen, aufmerksam. Er stellt die Hypothese auf, daß beim Embryo oder dem ganz jungen Tiere der Thymus das hauptsächlichste Organ der Nukleinsynthese sei. Dann würde seine Entfernung Anlaß dazu sein, daß Bausteine der Nukleine, also vielleicht Nukleinsäure, oder selbst die organische Phosphorsäure, nicht auf diese Weise unschädlich gemacht würden. Diese könnte dann am Knochen und in anderen Gegenden des Organismus Symptome der langsamen Säurevergiftung hervorrufen, während im normalen Falle hier der Thymus eingreift und eine entgiftende Wirkung ausübt.

## Literatur.

Adloff, Zur Entwicklung der prälaktealen Anlagen. Anat. Anz., Bd. 43, Nr. 8/9. Zur Entwicklungsgeschichte des Nagetiergebisses. Anat. Anz., Bd. 37, Nr. 10/11. Zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen

Zahnsystems nebst Bemerkungen zur sog. Konkreszenztheorie und Entwicklung des Säugetiergebisses. Arch. f. mikroskop. Anat., Bd. 82, H. 1. — Aron, Biochem. Zeitschr. 1908, Nr. 12. — Aron u. Sebauer, Der Einfluß Ca armer Nahrung auf den menschlischen Organismus. — Aschner, B., Über die Funktion der Hypophyse. — Über Folgeerscheinungen nach Exstirpation der Hypophyse. Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. Chir. Berlin 1910. — Ascoli u. Legnani, Münch. med. Wochenschr., 59. Jahrg., Nr. 10. — Bang, Chemische Untersuchungen der lymphat. Organe. Hofmeisters Beiträge zur chem. Physiologie 1904, Bd. 4 u. 5. Zeitschr. phys. Chem. 1900, Nr. 30, S. 508. Beiträge chem. Physiol. und Pathol. 1904, Nr. 1, S. 189 und Nr. 4. — Basch, Beziehung der Thymus zum Nervensystem. Jahrb. f. Kinderheilk. 1908, Bd. 58, H. 6. Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Thymus. Jahrb. f. Kinderheilk. 1906, Bd. 64. — Bayon, Erneute Versuche über den Einfluß des Schilddrüsenverlustes und der Schilddrüsenfütterung auf die Heilung von Knochenbrüchen. — Berten, Hypoplasie des Schmelzes. D. M. f. Z., Bd. 13, H. 9. Über die Verkalkung der bleibenden Zähne und die Folgen ihrer Unterbrechung. Korr.-Bl. f. Zahnärzte 1896. — v. Beust, Theo., Zur Veränderlichkeit der Formen der Zähne. Arch. f. Zahnheilk. 1913, Nr. 10. — Biedl, Innere Sekretion. Wien 1911. — Billroth, Über das normale Vorkommen des Jods im Tierkörper. Zeitschr. f. physiolog. Chemie 1896, Nr. 21. — Bircher, E., Entwicklung und Bau des Kretinenskeletts im Röntgenogramm. Arch. u. Atlas der norm. und pathol. Anatomie. 1909, Erg.-Bd. 21. Beiträge zur experimentellen Erzeugung des Kropfes. Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther., Nr. 9. Zur Wirkung der Thyreoidtabletten. Arch. f. klin. Chir. 1910, Bd. 91. Experimentelle Erzeugung der Struma. Dentol. Zeitschr. f, Chir. 1913. — Bolk, L., Die Ontogenie der Primatenzähne. Versuch einer Lösung der Gebißprobleme. Jena 1913. — Brandt, Alex, Grundriß der Zoologie und vergleichenden Anatomie. Berlin 1911. — Brown-Sequard, Arch. d. physiol. 1889, 1890, 1891. — Burian-Schur, Zeitschr. physiolog. Chemie, Nr. 23, S. 55. — Busch, Über die Entstehung der Erosionen an den Kronen der Zähne. D. M. f. Z. 1886, Nr. 2, Nr, 7. Anomalien der Zähne. Handb. d. Zahnheilk. — Caselli, Influence de la fonction de l'hypophyse sur le developpement de l'organisme. Riv. sperim. di frent. 1900, Nr. 37. — Cushing: The hypophysis cerebri. Clinical Aspects of Hyperpituitarism. Journ. of Americ. med. Assoc. 24 July 1908 — Danielsen, Erfolgreiche Epithelkörperchentransplantation bei Tetania parathyreopriva. Bruns Beitrag 1910, Nr. 66. — Delage, W. u. Goldschmidt, Die Entwicklungstheorie. Leipzig 1911. — Dieck, Hypoplasie der Zähne. Eulenbg. Real. Anz. 1909. — Disselhorst, Die akzessorischen Geschlechtsdrüsen der Wirbeltiere mit besonderer Berücksichtigung der Menschen. Wiesbaden 1897. — Dürst, Arbeiten der deutschen Gesellschaft für Züchtungskunde. Hannover 1911. — Dursy, E., Zur Entwicklungsgeschichte des Kopfes. Tübingen 1869. — Ehrström, Zeitschr. physiolog. Chemie 1901, Nr. 32, S. 350. Verhandlung. in Helsingfors 1902, S. 87. — Eppinger, Falta u. Rudinger, Die Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Sekretion. Zeitschr. f. klin. Med. 1908, Nr. 66. — Erdheim, Tetania parathyreopriva. Grenzgeb. Nr. 16. Zur normalen und pathologischen Histologie der Gland. thyreoid. parathyreoid. und Hypophysis. Zieglers Beitr. 33. Über den Kalkgehalt des wachsenden Knochens und des Callus nach Epithelkörperexstirpation. Frankfurter Zeitschr. f. Patholog., Bd. 7, H. 2. Zur Kenntnis der parathyreopriven Dentinverkalkung. Frankfurter Zeitschr. f. Patholog., Bd. 7, H. 2. Über die Dentinverkalkung im Nagezahn bei Epithelkörpertransplantation. Frankfurter Zeitschr. f. Patholog., Bd. 7, H. 2. — Etheridge, F. L., A case of partially suppressed dentition and growth of hair. Brit. dent. Jour. 1913, Nr, 2. — Ewald, Die Erkrankungen der Schilddrüse 1909, 2. Aufl.

— Feiler, Beiträge zum Stoffwechsel der Zähne. D. M. f. Z., 31. Jahrg. — Fenchel, Entwicklung und Degeneration der Hartgebilde im Tierreiche und ihre Bedeutung für die Degeneration des menschlichen Gebisses. 1893. — Fleischmann, Die Ursache der Schmelzhypoplasie. Österr.-ung. Vierteljahrsschr. f. Zahnheilk., XXV, V. — Fleichmann, Leo, Rachitische Veränderungen des Dentins. Österr.-ung. Vierteljahrsschr. f. Zahnheilk. 1909, XXV, IV. Über Schmelzdefekte. Wiener klin. Wochenschr. 1907. — Fleichmann, Ludw., Beziehungen zwischen Tetanie und Schmelzdefekten. Mitt. d. Ges. f. Med. u. Kinderheilk. 1908, — Fleroff, Zeitschr. f. physiolog. Chemie 1897, Nr. 28, S. 399. — Frerichs u. Städler, Journ. prakt. Chemie Nr. 73, S. 48. — Fränkel, Dynamische Biochemie. Wiesbaden 1911. — Fürth, v., Probleme der physiologischen und pathologischen Chemie 1912. — Gaßmann, Zeitschr. f. physiolog. Chemie 1910, Nr. 70, S. 161. Chemische Untersuchungen der Zähne. Verhandl. des V. Intern. Kongr. 1909. Welche Unterschiede bestehen zwischen Menschen- und Tierzähnen in ihrer Zusammensetzung. Schweiz. Vierteljahrsschr. f. Zahnheilk. 1911. — Gebhardt, Arch. f. Entw.-Mech. 1901. XII, S. 17. — Giebel, Beiträge zur Osteologie der Nagetiere. Berlin 1857. — Gley, Sur le rôle des gland. parathyr. Soc. d. Biol. 1897. Sur la formation des gland. parathyr. A. a. O. 1897. Glandula thyreoid. und Glandula parathyr. Press. med. 1898. Glande thyreoide et thymus. Compt. rend. Soc. biol. 66. — Glikin, Biochem. Zeitschr. 1907, Nr. 4, S. 235. — Gorup-Besanez, Ann. chem. pharm. 98, S. 1. — Gonbau, Arch. int. de physiolog. 1909, 8, S. 300. — Guyon, Arch. de physiolog. 1868, 1. — Hagenbach, Über die Funktion der Schilddrüse und der Epithelkörper. Mitt. a. d. Grenzgeb. 1907. 18. — Hammer, Thymusforschung. Ergebn. der Anatomie und Entwicklungsgeschichte 14. — Hart, Thymuspersistenz und Thymushyperplasie. Krit. Sammelref. Grenzgeb. der Mediz. und Chirurg. 1909. Thymusstudien I. Virchows Arch. 1912, 207. — Hermann, Handbuch der Physiologie 1881. — Herber, C., Die Lehre von der Vererbung in ihrer letzten Konsequenz auf Kiefer und Zähne des Menschen. Leipzig 1910. Pfaffs Sammlung von Vortr., H. 10. — Heuser, P., Die Entwicklung des Milchzahngebisses des afrikanischen Erdferkels. Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie, Bd. 104, H. 4. — Hertwig, Handbuch der Entwicklungslehre der Wirbeltiere. Jena 1906. — Hoffenthal, Dentitionskrankheiten. M. Kl. 1912, Nr. 2, S. 53—58. — Höver, Zur Kasuistik der Zahn- und Kieferdeformitäten im Tierreiche. D. M. f. Z. 1910, H. 10. — Hofmeister, Bruns Beitr. z. kl. Chirurg.. 11. Experimentelle Untersuchungen über die Folgen des Schilddrüsenverlustes. — Hohlbaum, Beiträge zur Kenntnis der Epithelkörperfunktionen. Ziegl. Beitr. 1912, 53. — Holmström, Arch. f. mikroskop. Anatom. 1911. 77, S. 324. — Horsley: The pathology of the Gland. thyreoid. Lancet 1884. — Hübner, Die Doppelmißbildungen des Menschen und der Tiere. Erg. d. allg. Patholog. u. patholog. Anat., Jahrg. XV, 1911. — Huiskamp, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1901, 32, S. 145. 1903, 39, S. 55. — Hutyne u. Marek, Spez. Pathologie und Therapie der Haustiere, 2. — Jakoby, Dentition and its derangements. 1862, Ref. D. Vierteljahrsschr. f. Zahnheilk. — Joseph, Gust., Morphologische Studien am Kopfskelett des Menschen und der Wirbeltiere. Breslau 1873. — Josephson, Dentition und innere Sekretion. Neurolog. Zentralbl. 1911. — Jones, Chem. Zentralblatt 1908, II, S. 1266. — Jones u. Parridyl, Zeitschr. f. physiol. Chem. 42, S. 343. — Iselin, Wachstumshemmung infolge Parathyreoiditis bei Ratten. Dentol. Zeitschr. f. Chirurg. 1908. Tetanie jugendlicher Ratten. A. a. O. 1908. — Kaiser, Das Gebiß unserer Haustiere; Anomalien und Erkrankungen derselben. Hannover 1913. — Kassowitz, Normale Ossifikation. — Kleinsorgen, Ein Entwicklungsbild der Pathologie des harten Zahngewebes. Leipzig 1911. — Klose, Klinik und Biologie der Thymus-

drüse. Beitr. z. klin. Chirurg., Bd. LXIX, S. 1—200. Chirurgie der Thymusdrüse. Neue dtsch. Chirurg. 3. Ergeb. d. Chirurgie u. Orthopädie 1914. — Körner, Entwicklungsgeschichte der Zähne mit besonderer Berücksichtigung der Röseschen Modelle. Ref. D. M. f. Z. 1911, H. 6. — Kocher, Pathologie der Schilddrüse. 23. Kongr. f. innere Med. Schilddrüsentransplantation. Arch. f. klin. Chir. 1908. — Kohn, Studien über die Schilddrüse. Arch. f. mikrosk. Anat. u. Entwicklgesch. 1895, 44. A. a. O. 1898, 48. Die E. K. Ergeb. d. Anat. u. Entwicklgesch. 1899, B. 9. — Kossel, Zeitschr. f. physiolog. Chem. 1884, 8. S. 511. — Kossel u. Neumann, Zeitschr. f. physiolog. Chem. 1896, 22. — Krassoelksky, Zeitschr. f. physiolog. Chem. 1906, 44, S. 322. — Kon, Hypophysenstudien. Zieglers Beitrag 1909, 44. — Kranz, Schilddrüse und Zähne. D. M. f. Z. 1912, H. 1. Innere Sekretion, Kieferbildung und Dentition. Österr. Zeitschr. f. Stom. 1913, 2 u. 3. Innere Sekretion in Beziehung zu Zahn- und Kieferentwicklung. D. z. W. 16, 12. Innere Sekretion, Kieferbildung und Dentition. Beitr. kl. Chir. 1912. Innere Sekretion in Beziehung zur Kieferbildung und Zahnentwicklung. Thieme. Leipzig 1914. — Landsberger, R.. Der Einfluß der Zähne auf die Entwicklung des Schädels. Ref. Med. Kl. 1912, 2, S. 85. — Leche, Zur Entwicklungsgeschichte des Zahnsystems der Säugetiere. Stuttgart 1907. — Levy, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1894, 19, S. 239. — Liesegang, Beitrag zu einer Kolloidchemie des Lebens. 1909. Zeitschr. f. allg. Physiol. 1910, 11, S. 347. — Lilienfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1894, 18, S. 473; 1895, 20, S. 89. — Lipschütz, Pflügers Archiv 1911, 143, S. 91. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1910, 62, S. 210. — Löb, Der chemische Charakter des Befruchtungsvorganges. — Löwy, Neuere Untersuchungen zur Physiologie der Geschlechtsorgane. Ergebn. d. Physiol. 1903. — Löwy u. Richter, Zur Frage nach dem Einfluß der Kastration auf den Stoffwechsel. Zentralbl. f. Phys. 1902. — Landois, Die Epithelkörperchen. Ergebn. d. Chir. u. Orthop.. Bd. 1. — Magitôt, Traité des anomalies du systéme dentaire chez l'homme et les mammifères. Paris 1877. — Moignien, Compt. réd. de l'académie de Med. Paris 1842. — McCallum, Die Beziehungen der Parathyreoiddrüsen zur Tetanie. Zentralbl. f. allg. Path. 1905, Bd. 16. Am. Journ. of Physiol. 1909, 25, S. 120. — McCrudden, Journ. biol. Chem. 1910, 7, S. 199. — Malengeau, La Cellule 1900, 18, S. 339. — Maurer, Schilddrüse und Thymus der Teleostier. Morph. Jahrb. 1885, Bd. 11. — Mathews, Zeitschr. f. phys. Chem. 1897, 23, S. 399. — Matti, Die Wirkung experimenteller Ausschaltung der Thymus. Mitt. a. d. Grenzgeb. Jena 1912, Bd. 24, H. 4 u. 5. — Mayer, André, C. R., Soc. Biol. 1906, 61, S. 534. — Mayer u. Terroire, C. R., Soc. Biol. 1907, 62, S. 398. Colloid-Zeitschr. 1908, 3, S. 98. — Meckel, Über die Schilddrüse, Nebennieren und einige ihnen verwandte Organe. Halle 1806. — Miescher, Arch. exp. Pharm. u. Pathol. 1896, 37, S. 551. — Möller, R., Über den Einfluß der Epithelkörper auf Knochen- u. Zahnsubstanz. Odont. Nachr. 1911, 23. — Minkiewitsch, Tetanie parath. Diss. Basel 1908. — Moscatelli, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1888, 12, S. 416. — Nehring, Gebiß der Schweine. Landw. Jahresber. 1888, 17. — Nußbaum, Innere Sekretion und Nerveneinfluß. Ergebn. d. Anat. u. Entwicklgesch. 1905, S. 36. — Pawel, Kalkentziehung am lebenden Tier und ihr Einfluß auf den mikroskopischen Bau der Knochen und Zähne. V. Intern. Zahnärztl. Kongreß, Bd. 1, S. 318—320. — Peckert, Die Mißbildungen des Gebisses. 1911. — Pepère, Les glandes parathyr. Turin 1906. — Pfeifer und Meyer, P., Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Epithelkörperfunktion. Grenzgeb. 1907. — Pineles, Untersuchungen über die physiologische Wirkung der Schilddrüse. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1909, Bd. 7. Über die Funktion der Epithelkörper. Sitzungsber. d. k. k. Akad. d. Wissensch. CXVII. Zur Behandlung der Tetanie mit Epithelkörper-

präparaten. Arb. a. d. Neurol. Inst. Wien 1907. Klinische und experimentelle Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse und der Epithelkörper. Mitt. a. d. Grenzgeb, 1904. — Preiswerk-Maggi, Über den Einfluß der Parathyreoidektomie auf die Nagezähne der Ratten. D. M. f. Z. 1911, H. 9. — Regnault, Crâne de chien avec absence congenitale de dents. Bull. et Mem. Soc. d'Anth. Paris. Ser. 6. — Röhrig, Wirkung der Kastration auf die Geweihbildung. Arch. f. Entwicklungsmech. 1899, 1900, 1901. — Romeis, Die Architektur des Knorpels vor der Osteogenese und in der ersten Zeit derselben. Arch. f. Entw. 1911, H. 3, S. 387—422. — Rudinger, Eppinger u. Falta, Drüsen mit innerer Sekretion. Berlin 1910. — Sandström, Über eine neue Drüse beim Menschen. Ref. a. Schmidts Jahrbuch, 1880. — Sauerland, Zeitschr. f. phys. Chemie 1910, 64, S. 16. — Schaper, Über die sog. Epithelkörper. Arch. f. mikr. Anat. 1895, 46. — Scherer, Ann. Chem. Pharm. 107, S. 314. — Schwalbe, Die Morphologie der Mißbildung des Menschen u. d. Tiere. Jena 1911. — Schittenhelm, Zeitschr. f. phys. Chem. 43, S. 228. — Schulz, Compendium der Physiologie des Menschen und der Säugetiere. Berlin 1913. — Schwarz und Lederer, Pflügers Arch. 1908, 124, S. 353. — Schwalbe, Über Theorien der Dentition. Ref. Anat. Ges. Straßburg 1894. — Sellheim, Kastration und Knochenwachstum Beitr. z. Geburt. u. Gynäk. 1898, II, 2. Kastration und sekundärer Geschlechtscharakter. Ebda 1898, I, 2, 1901. — Spitzer, Pflügers Arch. 1897, 67, S. 615. — Stölzner u. Lissauer, Jahrb. f, Kinderheilk. 1889, 50. — Sinnhuber, Zeitschr. f. klin. Med. 1904, 54. S. 38. — Starkenstein, Biochem. Zeitschr. 30, S. 56. — Steinlin, Über den Einfluß des Schilddrüsenverlustes auf die Heilung von Knochenbrüchen. Arch. f. klin. Chir. 60. — Stieda, Untersuchung über Gland. thymus, thyreoidea und carotica. Leipzig 1881. — de Terra, Vergleichende Anatomie des menschlichen Gebisses und der Zähne der Vertebraten. — Tandler, Einfluß der Geschlechtsdrüsen auf die Geweihbildung. Ann. d. Wiener Acad. 1900. Einfluß der Kastration auf den Organismus. Wien. klin. Wochenschr. 1907. — Thoma, Untersuchungen über das Schädelwachstum und seine Störungen. Virch. Arch. f. patholog. Anatom. Bd. 206, H. 2. — Toyofuku, Über die parathyr. Veränderung des Rattenzahnes. Frankf. Zeitschr. f. Path. VII, 2. — Vogeler, Biochem. Zeitschr. 1909, 17, S. 189. — Vasale u. Generalli, Sur les effets de l'exstirpation des glandes parathyr. Arch. Ital. de Biol. 1896, 25. — Wohlbaum, Untersuchungen über die Epithelkörperchenexstirpation beim Kaninchen. Grenzgeb. 1903, 14. — Wenzel, Untersuchungen über das Schmelzorgan und den Schmelz, Diss. 1867. — Wiedersheim, Lehrbuch der vergleichenden Anatomie der Wirbeltiere. Jena. — Wieting, Angeborener vollkommener Zahnmangel. Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 11. — Worch, Die Kastration und ihre Wirkung auf den Organismus. Jahrb. f. Tierzüchter, 1909. — Wetzel, Arch. f. Entwicklmech. 1910, 30, S. 507. — Zuckerkandl, Die Entwicklung der Schilddrüse und des Thymus bei der Ratte. Anat. Hefte 1903, 21.

## Lebenslauf.

Ich, Peter Kranz, katholischer Konfession, wurde am 29. Dezember 1884 als Sohn des Hauptlehrers Wilhelm Kranz und seiner Ehefrau Maria Magdalena geb. Geißler in Hainstadt (Kreis Offenbach) geboren, absolvierte die Goetheschule zu Offenbach und bestand als Externer die Reifeprüfung am Realgymnasium zu Mainz. Vom Sommersemester 1902 ab studierte ich an der Hochschule zu Darmstadt, sodann an den Universitäten Marburg, Berlin und Freiburg Naturwissenschaften (spez. Chemie), Zahnheilkunde und Medizin. Die zahnärztliche Staatsprüfung bestand ich im Mai 1907 in Marburg, meine medizinischen Studien beendigte ich im Juli 1911 ebenda und promovierte daselbst im Oktober 1911 zum Doktor der Medizin. Meine Lehrer waren Geh. Rat Staedel, Geh. Rat Zincke, Dr. Reich, Geh. Rat Gasser, Schenck, Gürber, Brauer, Matthes, König, Friedrich, Zangemeister, v. Behring, Aschoff; am Institut für experimentelle Chirurgie in Frankfurt a. M., wo diese Arbeit entstanden ist, Geh. Rat Rehn und Dr. Klose. Das Examen rigorosum bei der philosophischen Fakultät zu Halle a. S. bestand ich am 29. Juli 1916.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. Dr. Disselhorst meinen ergebensten Dank auszusprechen für die gütige Übernahme des Referates.